

**ΜΠΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Α. ΚΟΡΔΑΛΗ

«Επιπολασμός, επίπτωση και προγνωστική αξία της ανθεκτικής υπέρτασης για την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων σε μια κοόρτη υπερτασικών ασθενών».

ΑΘΗΝΑ, 2014



Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

## **ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και το Τμήμα Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Εγκρίθηκε την..... από την εξεταστική επιτροπή:

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ</b>	<b>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
<b>Κ. ΤΣΙΟΥΦΗΣ</b>	<b>ΕΠΙΚ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>	.....
<b>Α. ΜΠΟΥΡΝΕΤΑΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>	.....
<b>Π. ΤΟΥΛΟΥΜΗ</b>	<b>ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>	.....



Αφιερώνω την προσπάθεια αυτή στον παππού μου Γιώργο!



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και υπεύθυνο της Μονάδας Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής Κο Κωνσταντίνο Τσίουφη, τόσο για την ερευνητική ιδέα της παρούσας διπλωματικής εργασίας και την εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου για την επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων, όσο και για τη γενικότερη ακαδημαϊκή αλλά και ηθική αρωγή που απλόχερα μου προσφέρει καθόλη την περίοδο της ειδίκευσής μου στην Καρδιολογία.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή του Μαθηματικού Τμήματος, της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Αθηνών, Κο Απόστολο Μπουρνέτα για την ενίσχυση των προσπαθειών μου για την ολοκλήρωση των σπουδών μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα αλλά και για το πρότυπο θετικής σκέψης και ορθού λόγου που μετέδιδε κατά τη διάρκεια των παραδόσεων.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοστατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών Κα Παναγιώτα Τουλούμη για τη διεξοδική ανασκόπηση της παρούσας εργασίας, τις διορθώσεις και τις προτάσεις της που οδήγησαν στην πληρέστερη τεκμηρίωση της ερευνητικής υπόθεσης και τον μεταδιδακτορικό ερευνητή του εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Κο Γιώργο Μπακογιάννη για την τεχνική υποστήριξη που μου προσέφερε στην ανάλυση των δεδομένων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον συνάδελφό μου και φίλο, Αλέξανδρο Κασιακόγια, για την άψογη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθειά κατά τη συγγραφή του πρωτότυπου ερευνητικού άρθρου που προέκυψε από το υλικό της παρούσας διπλωματικής εργασίας και δημοσιεύτηκε στο επίσημο περιοδικό της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης.





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	13
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	15
1. Ορισμός – Επιδημιολογικά δεδομένα .....	15
1.1 Ορισμός.....	15
1.2 Επιπολασμός .....	15
1.3 Πρόγνωση .....	17
1.4. Χαρακτηριστικά των ασθενών.....	18
1.5 Γενετική - Φαρμακογενετική .....	20
2. Παθοφυσιολογία Ανθεκτικής Υπέρτασης.....	21
2.1 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και Υπέρταση .....	21
2.2 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και παθογενετικοί μηχανισμοί υπέρτασης .....	23
2.3 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και Ανθεκτική Υπέρταση .....	23
3. Ψευδοανθεκτική υπέρταση .....	26
3.1 Ατελής τεχνική μέτρησης αρτηριακής πίεσης.....	26
3.2 Πτωχή συμμόρφωση.....	26
3.3 Φαινόμενο λευκής μπλούζας .....	27
4 Υγεινοδιαιτητικοί παράγοντες .....	27
4.1 Παχυσαρκία .....	27
4.2. Αλάτι .....	28
4.3 Αλκοόλ .....	28
5. Φαρμακευτικά αίτια .....	29
6. Δευτεροπαθή αίτια .....	31
6.1 Αποφρακτική υπνική άπνοια .....	32
6.2 Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός .....	33
6.3 Φαιοχρωμοκύττωμα.....	35
6.4 Σύνδρομο Cushing .....	36
6.5 Νεφρική παρεγχυματική νόσος .....	37
6.6 Στένωση νεφρικής αρτηρίας .....	37
6.7 Σακχαρώδης Διαβήτης .....	39
7. Εκτίμηση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση .....	39
7.1 Ιατρικό ιστορικό.....	40
7.2 Εκτίμηση της συμμόρφωσης.....	43

7.3 Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης .....	43
7.4 Φυσική εξέταση .....	44
7.5 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης .....	45
7.6 Βιοχημικός έλεγχος .....	46
7.7 Αναίμακτη απεικόνιση .....	47
8. Θεραπευτικός χειρισμός.....	48
8.1 Μεγιστοποίηση συμμόρφωσης.....	48
8.2 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις.....	49
8.2.1 Απώλεια βάρους .....	49
8.2.2 Περιορισμός ημερήσιας πρόσληψης άλατος .....	49
8.2.3 Περιορισμός κατανάλωσης αλκοόλ .....	50
8.2.4 Αύξηση φυσικής δραστηριότητας.....	50
8.2.5 Δίαιτα χαμηλών λιπαρών .....	51
8.3 Θεραπεία δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης .....	51
8.3.1 Θεραπεία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.....	52
8.3.2 Θεραπεία στένωσης νεφρικών αρτηριών.....	52
9. Φαρμακευτική αγωγή.....	54
9.1 Απόσυρση αλληλεπιδρούντων φαρμάκων.....	54
9.2 Διουρητικά .....	55
9.3 Συνδυασμός ουσιών .....	56
9.4 Ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων .....	59
9.5 Χρονοθεραπεία.....	61
10. Παραπομπή σε ειδικό .....	62
<b>II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	65
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΥΠΟΘΕΣΗ.....	65
1.1 Εισαγωγή.....	65
1.2 Σκοπός της μελέτης.....	66
1.3 Κύρια υπόθεση.....	66
2. ΥΛΙΚΟ – ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ.....	66
2.1. Πληθυσμός.....	66
2.1.1 Ανάλυση ισχύος – Υπολογισμός μεγέθους δείγματος .....	66
2.1.2 Δειγματοληψία.....	68
2.1.3 Κριτήρια εισόδου.....	68

2.1.4 Κριτήρια αποκλεισμού.....	69
2.2. Σχεδιασμός της μελέτης .....	70
2.2.1 Τύπος μελέτης.....	70
2.2.2 Τόπος μελέτης .....	70
2.2.3 Περιγραφή πρωτοκόλλου μελέτης - Μετρήσεις.....	70
2.2.4 Ορισμοί .....	76
2.3. Στατιστική Ανάλυση .....	78
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	81
3.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά .....	81
3.1.1 Περιγραφή πληθυσμού – Ροή της μελέτης .....	81
3.1.2 Διαμόρφωση ομάδων και χαρακτηριστικά ανάλογα με το φαινότυπο της RH .....	83
3.1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	92
3.2. Προγνωστικοί παράγοντες φαινοτύπων ανθεκτικής υπέρτασης.....	93
3.3. Μελέτη επιβίωσης.....	98
3.3.1 Ρυθμός επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβάντων.....	98
3.3.2 Μονοπαραγοντική ανάλυση.....	99
3.3.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση .....	102
3.3.4 Ανάλυση επιβίωσης με χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές.....	110
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	116
5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	123
5.1 Ελληνικά .....	123
5.2 Αγγλικά .....	124
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	127



## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

#### ***1. Ορισμός – Επιδημιολογικά δεδομένα***

##### ***1.1 Ορισμός***

Ως ανθεκτική υπέρταση (RH) ορίζεται η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παρά την ταυτόχρονη χρήση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κλάσεων. Ιδανικά, ένας από τους τρεις παράγοντες πρέπει να είναι διουρητικό και όλες οι ουσίες να χορηγούνται σε βέλτιστες δόσεις. Επιπρόσθετα, ανθεκτική θεωρείται και η αρτηριακή υπέρταση (AY) που για να ρυθμιστεί απαιτεί τη χρήση 4 ή περισσότερων φαρμάκων<sup>1</sup>.

##### ***1.2 Επιπολασμός***

Ο επιπολασμός της RH είναι άγνωστος. Συγχρονικές μελέτες και δεδομένα από μεγάλες μελέτες έκβασης αντιυπερτασικών παρεμβάσεων δείχνουν ότι σίγουρα δεν είναι σπάνια. Σε μια ανάλυση της NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) από τους θεραπευόμενους υπερτασικούς, μόνο το 53% ήταν ρυθμισμένο σε επίπεδα <140 / 90 mm Hg<sup>2</sup>. Παρομοίως, σε μια συγχρονική ανάλυση της Framingham Heart Study μόνο το 48% των θεραπευόμενων υπερτασικών ρυθμίζονταν σε επίπεδα <140 / 90 mmHg και λιγότερο από 40% των ηλικιωμένων (> 75 έτη) συμμετεχόντων<sup>3</sup>. Ανάμεσα στους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) και Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τα ποσοστά ρύθμισης είναι ακόμα χαμηλότερα εξαιτίας και των αυστηρότερων θεραπευτικών στόχων που έχουν προταθεί από την 7<sup>η</sup>

αναθεώρηση της “Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure” (JNC 7). Πιο συγκεκριμένα, στην NHANES μόνο 37% των ασθενών με ΧΝΝ ρυθμίζονταν σε επίπεδα  $< 130 / 80 \text{ mmHg}^4$  και μόνο το 25% των σακχαροδιαβητικών σε επίπεδα  $< 130 / 85 \text{ mmHg}^2$ .

Ωστόσο, η αρρυθμιστη υπέρταση δεν είναι συνώνυμη της ανθεκτικής, καθώς η πρώτη περιλαμβάνει ασθενείς που δε ρυθμίζονται λόγω κακής συμμόρφωσης και/ή υποβέλτιστης αγωγής αλλά και τους πραγματικούς ανθεκτικούς στην αγωγή. Για τον ακριβή προσδιορισμό του επιπολασμού της RH λοιπόν, θα χρειαζόταν μια μεγάλη μελέτη κοορτής με ορισμένη από το πρωτόκολλο βελτιστοποίηση της αγωγής για επίτευξη της ρύθμισης και συστηματική καταγραφή της συμμόρφωσης. Δεδομένα από τέτοια μελέτη δεν έχουμε στη διάθεσή μας, αλλά καθώς οι μεγάλες μελέτες παρέμβασης προέβλεπαν και τιτλοποίηση της αγωγής και καταγραφή της συμμόρφωσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά για την περιγραφή της επιδημιολογίας της RH. Σε αυτό το πλαίσιο η Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) που περιελάμβανε 33000 συμμετέχοντες διαφορετικών εθνικοτήτων και κλινικού υποστρώματος (35% αφροαμερικανούς, 19% ισπανόφωνους, 47% γυναίκες και 36% διαβητικούς) είναι η καταλληλότερη μελέτη<sup>5</sup>.

Στην ALLHAT μετά από περίπου 5 έτη παρακολούθησης, 34% των συμμετεχόντων παρέμειναν αρρυθμιστοι ενώ χρησιμοποιούσαν κατά μέσο όρο 2 φάρμακα<sup>6</sup>. Με το πέρας της μελέτης, 27% των ασθενών ήσαν σε αγωγή με 3 φάρμακα, ενώ το 49% των ασθενών της ALLHAT ρυθμίστηκαν με 1 ή 2 φάρμακα συμπεραίνοντας ότι περίπου 50% των ασθενών θα χρειαζόνταν 3 ή περισσότερα φάρμακα. Το παραπάνω ποσοστό ενδεχομένως να υποεκτιμά την πραγματική έκταση της αντίστασης στην αγωγή στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό καθώς από τη μελέτη



είχαν αποκλειστεί οι ασθενείς που για να επιτύχουν τιμές ΑΠ <160/100 mmHg χρειαζόνταν 2 φάρμακα. Από την άλλη, το ποσοστό της αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή ενδεχομένως να υπερεκτιμάται εξαιτίας του περιορισμού στη χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων βάσει πρωτοκόλλου καθώς ο συνδυασμός των ακόλουθων κλάσεων αντιυπερτασικών δεν ενθαρρυνόταν: θειαζιδικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ), ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (CCBs) και α αδρενεργικούς αποκλειστές. Στις μέρες μας οι παραπάνω συνδυασμοί αποτελούν καθιερωμένη κλινική πρακτική.

### **1.3 Πρόγνωση**

Η πρόγνωση των ασθενών με RH σε σχέση με των υπολοίπων υπερτασικών δεν έχει μελετηθεί. Πιθανότατα η πρόγνωσή τους είναι δυσμενής καθώς πρόκειται συνήθως για ασθενείς με μακρό ιστορικό αρρυθμιστής υπέρτασης και συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως ΣΔ, αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA), υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) και / ή ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, είναι άγνωστο το αν η θεραπεία της RH συνοδεύεται από μείωση του αντιστοιχούντος καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα οφέλη της επιτυχούς αγωγής ωστόσο θα πρέπει να θεωρούνται δεδομένα όπως προκύπτει από τη μελέτη Veterans Administration cooperative studies όπου κατεδείχθει 96% μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε διάστημα 18 μηνών με χρήση τριπλής αντιυπερτασικής αγωγής έναντι placebo σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (διαστολική ΑΠ 115 ως 129 mmHg) <sup>7</sup>.

#### **1.4. Χαρακτηριστικά των ασθενών**

Η μη ρύθμιση της ΑΠ στις περισσότερες των περιπτώσεων οφείλεται στη συστολική ΑΠ. Στους θεραπευόμενους υπερτασικούς της μελέτης Framingham, το 90% επέτειχαν το στόχο της διαστολικής ΑΠ < 90 mmHg, ενώ μόνο το 49% το στόχο της συστολικής < 140 mmHg <sup>3</sup>. Αυτή η διαφοροποίηση στη ρύθμιση μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΑΠ γινόταν πιο έκδηλη με την αύξηση της ηλικίας καθώς η ρύθμιση της συστολικής ΑΠ ξεπερνούσε το 60% σε νεότερους ασθενείς (<60 years) αλλά ήταν μικρότερη από 40% στους ηλικιωμένους (>75 years). Παρομοίως στην ALLHAT υπήρχε παρόμοια δυσκολία στον έλεγχο της συστολικής ΑΠ καθώς μόνο το 67% των ασθενών επέτυχαν συστολική ΑΠ <140 mmHg, ενώ το 92% των ασθενών επέτυχε το στόχο της διαστολικής ΑΠ < 90 mmHg <sup>6</sup>. Σε υποανάλυση της Framingham study, ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ ήταν η ηλικία, καθώς οι μεγαλύτεροι των 75 ετών ασθενείς είχαν λιγότερο από το ένα τέταρτο των πιθανοτήτων των νεότερων (< 60 έτη) ασθενών για να επιτύχουν ρύθμιση της συστολικής τους ΑΠ <sup>3</sup>. Ο επόμενος ισχυρότερος παράγοντας για αποτυχία ρύθμισης της συστολικής ΑΠ ήταν η παρουσία ΥΑΚ και παχυσαρκίας (Δεικτης Μάζας Σώματος [BMI] > 30 kg/m<sup>2</sup>) (Πίνακας 1). Όσον αφορά τη διαστολική ΑΠ ο κυριότερος παράγοντας αποτυχίας ρύθμισης ήταν η παχυσαρκία, όπου οι πιθανότητες ρύθμισης ήταν λιγότερες από το ένα τρίτο των πιθανοτήτων των ασθενών με φυσιολογικό βάρος (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>). Σε προοπτική ανάλυση των συμμετεχόντων στη Framingham, επιπρόσθετα από την μεγάλη ηλικία, και η υψηλή συστολική ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο για αποτυχία ρύθμισης <sup>8</sup>.

Στην ALLHAT, η μεγαλύτερη ηλικία, η υψηλότερη συστολική ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης, η ΥΑΚ και η παχυσαρκία συσχετιζόνταν με την αντίσταση

στην αντιυπερτασική αγωγή, οριζόμενη ως ανάγκη για χρήση 2 ή και περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων <sup>6</sup>. Τελικά, ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για αντίσταση στην αγωγή ήταν η ΧΝΝ, οριζόμενη ως κρεατινίνη ορού > 1.5 mg/dl. Το ιστορικό ΣΔ και η διαβίωση στις νοτιοανατολικές ΗΠΑ σχετίζονταν επίσης με την RH. Τέλος, οι αφρο-αμερικανοί παρουσίαζαν μεγαλύτερη αντίσταση στην αγωγή όπως και οι γυναίκες, προσδίδοντας στις αφροαμερικανίδες γυναίκες τα χαμηλότερα

---

*Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση*

---

Μεγάλη ηλικία

Υψηλή αρτηριακή πίεση στην αρχή της παρακολούθησης

Παχυσαρκία

Εκσεσημασμένη κατανάλωση άλατος

Χρόνια νεφρική νόσος

Διαβήτης

Υπερτροφία αριστερής κοιλίας

Μαύρη φυλή

Γυναικείο φύλο

---

ποσοστά ρύθμισης (59%) και στους μη μαύρους άντρες τα υψηλότερα ποσοστά ρύθμισης (70%).

Παρότι ο ακριβής επιπολασμός της RH είναι άγνωστος, οι παραπάνω μελέτες καταδεικνύουν ότι είναι τουλάχιστον συχνό κλινικό πρόβλημα. Επιπρόσθετα, η

γήρανση του πληθυσμού, η επιδημία της παχυσαρκίας, η αυξημένη επίπτωση ΣΔ και ΧΝΝ αναμένεται να οδηγήσουν σε αύξηση του όποιου επιπολασμού της RH.

### **1.5 Γενετική - Φαρμακογενετική**

Καθώς η RH αντιπροσωπεύει έναν ακραίο φαινότυπο υπέρτασης, φαίνεται λογικό οι γενετικοί παράγοντες να παίζουν καθοριστικότερο ρόλο απ'ότι στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, οι γενετικοί έλεγχοι ασθενών με RH είναι περιορισμένοι. Σε μια από τις λιγοστές γενετικές μελέτες ασθενών με RH, Φιλανδοί ερευνητές έλεγξαν 347 ασθενείς με RH για μεταλλάξεις των  $\beta$  και  $\gamma$  υπομονάδων των επιθηλιακών διαύλων νατρίου (ENaC) <sup>9</sup>. Μεταλλάξεις αυτών των υπομονάδων μπορούν να προκαλέσουν σύνδρομο Liddle, μια σπάνια μονογονιδιακή μορφή υπέρτασης. Συγκρινόμενοι με ομάδα ελέγχου νορμοτασικών, δύο γονιδιακές παραλλαγές των  $\beta$  ENaC και  $\gamma$  ENaC ήταν σημαντικά πιο συχνές στην ομάδα της RH. Η παρουσία των γονιδιακών παραλλαγών σχετιζόταν με αυξημένη απέκκριση καλίου στα ούρα για τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος αλλά δε σχετιζόταν με την αλδοστερόνη πλάσματος ούτε τη δραστικότητα ρενίνης. Επιπρόσθετα, όταν εισάγονταν σε ωοκύτταρα *Xenopus*, που αποτελούν την πιο διαδεδομένη μέθοδο έκφρασης για τη μελέτη της λειτουργικότητας των ENaC, οι γενετικές παραλλαγές δε συνοδεύονταν από σημαντικές διαταραχές της λειτουργικότητας συγκρινόμενοι με τον άγριο τύπο των ENaC, προσδίδοντας ελάχιστη κλινική σημασία στην παρουσία αυτών των μεταλλάξεων.

Το ένζυμο CYP3A5 (11 $\beta$  υδροξυστεροϊδική δεϋδρογενάση τύπου 2) παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της κορτιζόλης και της κορτικοστερόνης, ειδικά στους νεφρούς. Ένα συγκεκριμένο αλληλίο του CYP3A5 (CYP3A5\*1) επιπολάζει σε Αφρο-Αμερικανούς ασθενείς με υψηλά επίπεδα συστολικής ΑΠ <sup>10</sup> και σε υπερτασικούς με αντίσταση στην αγωγή <sup>11</sup>. Παρότι μικρές οι παραπάνω μελέτες,

είναι ενδεικτικές ύπαρξης συσχέτισης και δικαιολογούν το σχεδιασμό μελετών για την τεκμηρίωση της σχέσης. Η ταυτοποίηση γενετικών επιδράσεων στην αντίσταση στην αγωγή μπορεί να οδηγήσει εκτός των άλλων και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων.

## **2. Παθοφυσιολογία Ανθεκτικής Υπέρτασης**

### **2.1 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και Υπέρταση**

Τα τελευταία τριάντα περίπου χρόνια, διάφορες τεχνικές σχεδιασμένες για να ποσοτικοποιήσουν τη δραστηριότητα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ) στους ανθρώπους οδήγησαν στη μεταστροφή της αντίληψης που επικρατούσε και απέδιδε στο ΣΝΣ μόνο βραχυπρόθεσμη επίδραση στη ρύθμιση της ΑΠ, αναδεικνύοντας τη συμμετοχή του στην εμφάνιση και διατήρηση της υπέρτασης μέσω αλληλεπίδρασης με το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης, τη ρύθμιση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$ .

Οι πρώτες ενδείξεις για την υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ στην ιδιοπαθή υπέρταση ξεκινούν από απλές παρατηρήσεις σε ασθενείς με οριακή υπέρταση όπου η αυξημένη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας μειωνόταν μετά την ενδοφλέβια χορήγηση β-αποκλειστή (προπρανολόλη) σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι σε νορμοτασικούς της ομάδας ελέγχου αναδεικνύοντας την μεγαλύτερη αδρενεργική διέγερση στην ομάδα των υπερτασικών <sup>12</sup>. Επιπρόσθετες πληροφορίες προέρχονται από τον προσδιορισμό των επιπέδων νορεπινεφρίνης στο πλάσμα υπερτασικών ασθενών όπου η σύνθεση αντικρουόμενων αποτελεσμάτων στην μετα-ανάλυση του Goldstein <sup>13</sup> κατέδειξε υψηλότερα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση σε σχέση με τους νορμοτασικούς. Αυτό το εύρημα έκτοτε έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές

μεγάλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της μελέτης του Grassi και των συνεργατών όπου η συγκέντρωση νοραδρεναλίνης στο πλάσμα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των νορμοτασικών <sup>14</sup>.

Πιο εξελιγμένες βιοχημικές και νευροφυσιολογικές τεχνικές για την εκτίμηση της αδρενεργικής δραστηριότητας, όπως η τεχνική της υπερχειίλισης της ραδιοσημασμένης νορεπινεφρίνης (norepinephrine spill over, NESO) <sup>15</sup> και της μικρονευρογραφικής καταγραφής των εκφορτίσεων των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών ιών από το περονιαίο ή το βραχιόνιο νεύρο (MSNA) <sup>16</sup>, προσέφεραν πιο ισχυρά και αξιόπιστα δεδομένα για την τεκμηρίωση της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας στους υπέρτασικούς ασθενείς. Η τεχνική του NESO στηρίζεται στην ενδοφλέβια χορήγηση μικρής ποσότητας τριτωμένης νορεπινεφρίνης, επιτρέποντας έτσι μέσω του υπολογισμού της ιστικής κάθαρσης της ραδιοσημασμένης νορεπινεφρίνης και της αφαίρεσής της από την νορεπινεφρίνη πλάσματος τον προσδιορισμό του υπολοίπου που αντανακλά την υπερχειίλιση του νευροδιαβιβαστή από τις νευρομυϊκές συνάψεις και ως εκ τούτου την δραστηριότητα των συμπαθητικών νεύρων. Το NESO φάνηκε να είναι μεγαλύτερο στην κυκλοφορία νέων υπέρτασικών σε σχέση με σταθμισμένους ως προς την ηλικία υγιείς μάρτυρες <sup>15</sup>. Πολλές, και από διαφορετικά κέντρα είναι και οι μελέτες που αναδεικνύουν τη συσχέτιση του ΣΝΣ με την ΑΥ με τη χρήση του MSNA <sup>14</sup>. Συνθέτοντας τα αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών μπορούμε να καταλήξουμε στα παρακάτω συμπεράσματα. Πρώτον, σε όλες τις μελέτες καταδεικνύεται θετική συσχέτιση ανάμεσα στη δραστηριότητα του ΣΝΣ και στο στάδιου της ΑΥ <sup>17-19</sup>. Δεύτερον, οι δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση αυτή παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες των υπέρτασικών και σε όλους τους φαινότυπους της ΑΥ όπως στη συστολοδιαστολική αλλά και στη μεμονωμένη συστολική ΑΥ <sup>20</sup>, στην ΑΥ της

εγκυμοσύνης<sup>21, 22</sup>, στην ΑΥ της λευκής μπλούζας αλλά και στην συγκεκαλυμμένη ΑΥ<sup>19, 23</sup> καθώς και σε όλα τα πρότυπα κερκάδιας διακύμανσης αυτής<sup>24, 25</sup>.

## **2.2 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και παθογενετικοί μηχανισμοί υπέρτασης**

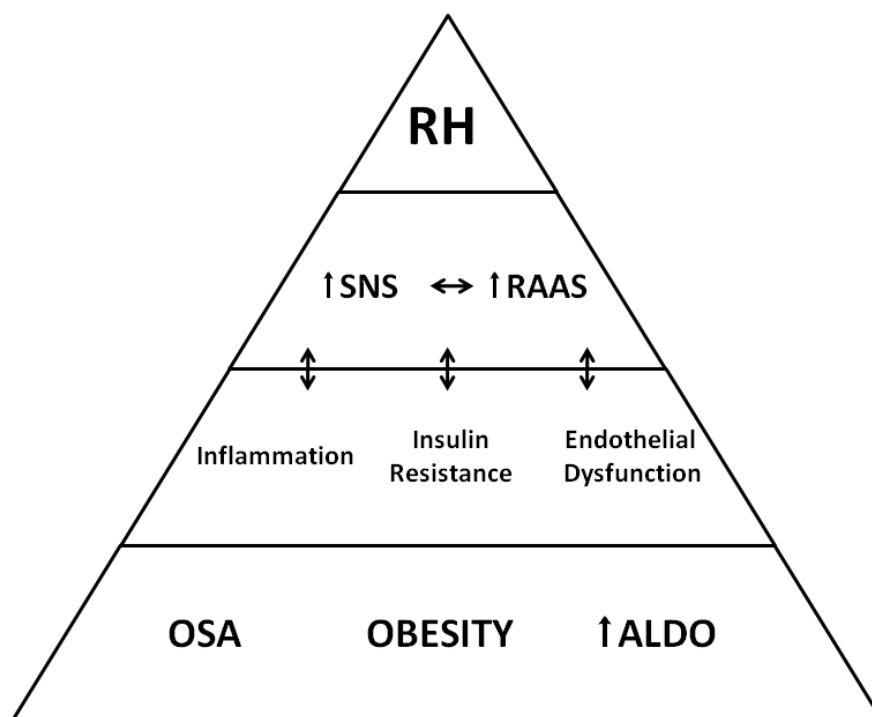
Αρκεί ωστόσο η κατάδειξη αυτής της συσχέτισης για να τεκμηριώσουμε μια αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ και την υπέρταση, εισάγοντας έτσι την έννοια της «νευρογενούς» υπέρτασης, ή θα μπορούσε να αποτελεί απλά επιφαινόμενο; Σήμερα τα δεδομένα που εμπλέκουν το ΣΝΣ γενικά και τις συμπαθητικές νευρικές ίνες του νεφρού ειδικότερα στους παθογενετικούς μηχανισμούς της υπέρτασης είναι πολλά και συμπηκνώνονται κυρίως στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και στη ρύθμιση του GFR και της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$ <sup>26, 27</sup>. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ενεργοποίηση των συμπαθητικών ινών του νεφρού σε τέτοιο επίπεδο που ενώ ενεργοποιούν την έκκριση ρενίνης και την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  δεν προκαλούν τις κλασικές αιμοδυναμικές μεταβολές στην νεφρική ροή<sup>26</sup>. Η αντίστοιχη κλινική παρατήρηση αφορά στην ιδιοπαθή υπέρταση υψηλής ρενίνης των νέων όπου το ΣΝΣ είναι αρκούντως ενεργοποιημένο για να προκαλέσει την έκκριση ρενίνης αλλά όχι για να μεταβάλλει τη νεφρική ροή<sup>28</sup>.

## **2.3 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και Ανθεκτική Υπέρταση**

Όπως αναφέραμε και παραπάνω η δραστηριότητα του ΣΝΣ αυξάνει προοδευτικά και παράλληλα με το στάδιο της υπέρτασης παρατηρώντας μεγαλύτερη αδρενεργική δραστηριότητα σε σε πιο προχωρημένα στάδια της υπερτασικής νόσου. Επαγωγικά, η θετική αυτή συσχέτιση μπορεί να επεκταθεί και στους ασθενείς με RH

αν και τα πειραματικά δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτή τη σχέση δεν είναι αρκετά λόγω του ότι οι περισσότερες μελέτες της δραστηριότητας του ΣΝΣ στην ΑΥ δεν συμπεριελάμβαναν ασθενείς με RH. Τα περισσότερα συμπεράσματα για τη σχέση του ΣΝΣ και της RH μπορούν να εξαχθούν από κλινικά δεδομένα. Στηριζόμενοι στα αποτελέσματα των μελετών Framingham και ALLHAT οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ ήταν η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία, η εκσεσημασμένη διαιτητική πρόσληψη αλατιού και η ΧΝΝ <sup>29</sup>. Η ηλικία και η συσχετισή της με τη δραστηριότητα του ΣΝΣ έχει αναδειχθεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν κυρίως το MSNA. Πέρα από την ηλικία, η παχυσαρκία, οι υψηλές τιμές αλδοστερόνης (ακόμη και στα ανώτερα φυσιολογικά όρια) και η υπνική άπνοια συμπληρώνουν το μωσαϊκό των χαρακτηριστικών των ασθενών με RH, ενώ παράλληλα σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις έχει καταδειχθεί η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ <sup>30</sup> (Εικόνα 1). Σε διάφορες κοόρτες ανθεκτικών υπερτασικών ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν πάνω από 32 kg/m<sup>2</sup> και η επίπτωση του υπεραλδοστερονισμού περίπου 20%, ενώ συχνό ήταν και το σύνδρομο της υπνικής άπνοιας <sup>31-33</sup>. Επιπρόσθετα, ανάμεσα στους ασθενείς με RH, υπεραλδοστερονισμός ήταν πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς με τεκμηριωμένη υπνική άπνοια. Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν ότι η υπνική άπνοια, η παχυσαρκία και ο υπεραλδοστερονισμός δεν αποτελούν απλά συχνές συνοσηρότητες σε ασθενείς με RH αλλά ότι επιπρόσθετα αλληλεπιδρούν κάτω από αυτές τις συνθήκες. Παρότι οι μηχανισμοί που διαπλέκουν τις παραπάνω καταστάσεις δεν είναι πλήρως διαπιστωμένοι, φαίνεται ότι το ΣΝΣ κατέχει κεντρικό ρόλο στην αλληλεπίδρασή τους οδηγώντας ενδεχομένως και στο φαινόμενο της αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή. Εξάλλου, τα θετικά αποτελέσματα των μελετών των νέων επεμβατικών





**Εικόνα 1.** Προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την ενεργοποίηση του ΣΝΣ και την εκδήλωση RH. Η παχυσαρκία, η OSA και η περίσσεια αλδοστερόνης καλύπτουν μεγάλο μέρος του μωσαϊκού του φαινοτύπου της RH και σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ μέσω πολλαπλών μηχανισμών.

↑ALDO: Περίσσεια αλδοστερόνης, OSA: Αποφρακτική Υπνική Άπνοια, ↑RAAS: Ενεργοποίηση συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, RH: Ανθεκτική Υπέρταση, ↑SNS: Υπερδραστηριότητα ΣΝΣ. Τροποποιημένο από: C. Tsioufis, A. Kordalis et al, Pathophysiology of Resistant Hypertension: The role of Sympathetic Nervous System. *International Journal of Hypertension*, 2011

αντιαδρενεργικών μεθόδων σε ασθενείς με RH υποστηρίζουν τη συμμετοχή του ΣΝΣ στην παθοφυσιολογία της RH<sup>34-36</sup>.

### **3. Ψευδοανθεκτική υπέρταση**

#### **3.1 Ατελής τεχνική μέτρησης αρτηριακής πίεσης**

Η μη ακριβής μέτρηση της ΑΠ μπορεί να οδηγήσει ψευδώς στη διάγνωση της αντίστασης στην αγωγή. Τα δύο συχνότερα λάθη που υπερεκτιμούν την πίεση είναι η μέτρηση της ΑΠ χωρίς να προηγηθεί πεντάλεπτη ανάπαυση σε καθιστή θέση και η χρήση μικρότερων περιχειρίδων<sup>37</sup>. Παρότι τα ποσοστά δυσταξινόμησης λόγω ανεπαρκούς τεχνικής δεν έχουν προσδιοριστεί, η πτωχή αξιολόγηση των τεχνικών μέτρησης της ΑΠ ιατρού συνηγορούν υπέρ σημαντικού ποσοστού ψευδοδιάγνωσης<sup>37</sup>.

#### **3.2 Πτωχή συμμόρφωση**

Η πτωχή συμμόρφωση αποτελεί από τα συχνότερα αίτια αρρυθμιστής ΑΠ<sup>38</sup>. Αναδρομικές αναλύσεις δείχνουν ότι περίπου 40% των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση θα διακόψουν την αντιυπερτασική τους αγωγή μέσα στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης<sup>39, 40</sup>. Στα 5 με 10 χρόνια της παρακολούθησης, λιγότερο από το 40% των ασθενών παραμένει στα συνταγογραφημένα αντιυπερτασικά του<sup>39, 41</sup>. Ενώ η πτωχή συμμόρφωση φαίνεται να είναι συχνό πρόβλημα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, εκτιμάται πως είναι μικρότερο σε ασθενείς που παρακολουθούνται από ειδικούς. Σε μια αναδρομική ανάλυση σε ειδική μονάδα υπέρτασης εκτιμήθηκε ότι η ατελής συμμόρφωση ευθυνόταν μόνο για το 16% των ποσοστών αρρυθμιστής πίεσης<sup>42</sup>.

Η απουσία ελέγχου διαφοροποιείται από την αντίσταση στην αγωγή, καθώς για να αποτύχει μια αγωγή πρέπει να έχει ληφθεί. Αυτή η διαφοροποίηση είναι κλινικά σημαντική σε ασθενείς με αρρυθμιστή υπέρταση σε έδαφος πτωχής συμμόρφωσης για να μην οδηγεί σε αδικαιολόγητες τροποποιήσεις και τιτλοποιήσεις της αγωγής.

### **3.3 Φαινόμενο λευκής μπλούζας**

Οι μελέτες δείχνουν σημαντικό επιπολασμό του φαινομένου της λευκής μπλούζας (δηλαδή όταν η ΑΠ ιατρείου είναι σταθερά αυξημένη ενώ οι εκτός ιατρείου μετρήσεις είναι φυσιολογικές ή σημαντικά χαμηλότερες) στους ασθενείς με RH όπως και στο γενικότερο υπερτασικό πληθυσμό και κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 20% έως 30%<sup>43, 44</sup>. Επιπρόσθετα, όπως και στον γενικό πληθυσμό των υπερτασικών, οι ασθενείς με RH που αποδίδεται σε φαινόμενο «λευκής μπλούζας» εκδηλώνουν λιγότερο προχωρημένες βλάβες στα όργανα στόχους και φαίνεται να εκτίθενται σε μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τους ασθενείς με εμμένουσα υπέρταση κατά την 24ωρη περιπατητική καταγραφή<sup>45-47</sup>.

## **4 Υγιεινοδιαιτητικοί παράγοντες**

### **4.1 Παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με σοβαρότερη υπέρταση, ανάγκη για χρήση περισσότερων φαρμάκων και αυξημένη πιθανότητα για αποτυχία ελέγχου της ΑΠ<sup>6, 48</sup>. Ως εκ τούτου, η παχυσαρκία είναι κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με RH<sup>30, 49</sup>. Οι μηχανισμοί της επαγόμενης από την παχυσαρκία υπέρτασης είναι σύνθετοι και όχι πλήρως μελετημένοι και περιλαμβάνουν διαταραχή της απέκκρισης νατρίου,

αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης<sup>50</sup>.

#### **4.2. Αλάτι**

Η εκσεσημασμένη πρόσληψη άλατος με τη διαίτα συμβάλλει στην ανάπτυξη RH τόσο μέσω άμεσης αύξησης της ΑΠ όσο και ακυρώνοντας την αντιυπερτασική δράση των περισσότερων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>51, 52</sup>. Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται να είναι πιο έντονες στην τυπική αλατο-ευαίσθητη υπέρταση που παρατηρείται πιο συχνά στους ηλικιωμένους, τους Αφρο-Αμερικανούς και ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΧΝΝ<sup>53</sup>. Παρότι η αυξημένη κατανάλωση άλατος είναι γενικότερα δημοφιλής φαίνεται να είναι ακόμα συχνότερη και πιο έντονη στους ασθενείς με RH. Σε ανάλυση ασθενών που παραπέμφθηκαν σε πανεπιστημιακό υπερτασικό ιατρείο για RH η μέση διαιτητική πρόσληψη άλατος, στηριζόμενη στην 24ωρη απέκκριση νατρίου στα ούρα, ξεπερνούσε τα 10 gr την ημέρα<sup>49</sup>.

#### **4.3 Αλκοόλ**

Η αυξημένη κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης σχετίζεται τόσο με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση υπέρτασης όσο και για εκδήλωση αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή. Σε μια συγχρονική ανάλυση Κινέζων ενηλίκων που κατανάλωναν  $\geq 30$  ποτά ανά εβδομάδα, ο κίνδυνος να έχουν διάφορες μορφές υπέρτασης αυξανόταν από 12% σε 14%<sup>54</sup>. Σε Φιλανδικό κέντρο υπέρτασης, οι βαρείς πότες, όπως προσδιορίζονταν από αυξημένες τρανσαμινάσες ορού, είχαν λιγότερες πιθανότητες για έλεγχο της ΑΠ στη διάρκεια διαιτητικής παρακολούθησης, σε σχέση με τους υπερτασικούς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες<sup>55</sup>. Αντίστοιχα, η

διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ από μια μικρή ομάδα ασθενών μείωσε τη μέση συστολική ΑΠ στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή κατά 7.2 mmHg και τη μέση διαστολική ΑΠ κατά 6.6 mmHg, ενώ μείωσε τον επιπολασμό της υπέρτασης από 42% σε 12%<sup>56</sup>.

### **5. Φαρμακευτικά αίτια**

Πολλαπλές κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών μπορούν να αυξήσουν την πίεση και να συμβάλλουν στην αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή (Πίνακας 2).

---

#### *Πίνακας 2. Φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης*

---

Μη ναρκωτικά αναλγητικά

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης

Εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς

Συμπαθομιμητικοί παράγοντες (αποσυμφορητικά, κοκαΐνη)

Διεγερτικά (μεθυλφενιδάτη, δεξμεθυλφενιδάτη, δεξτροαμφεταμίνη, αμφεταμίνη, μεθαμφεταμίνη, μοδαφινίλη)

Αλκοόλ

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Κυκλοσπορίνη

Ερυθροποιητίνη

Φυσική γλυκόριζα

Συστατικά βοτάνων (εφέδρα ή ma huang)

---

Ωστόσο, η επίδραση αυτών των παραγόντων είναι ιδιαίτερα ιδιοσυγκρασιακή, με τους περισσότερους ασθενείς να επηρεάζονται λίγο ή και καθόλου, και λίγους ασθενείς να παρουσιάζουν σοβαρή απορρύθμιση της ΑΠ. Δεδομένης της πολύ ευρείας χρήσης τους, τα μη ναρκωτικά αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων (NSAIDs), της ασπιρίνης και της ακεταμινοφαίνης είναι πιθανότατα οι συνηθέστεροι φαρμακευτικοί παράγοντες απορρύθμισης της ΑΠ <sup>57, 58</sup>. Τα NSAIDs ειδικότερα σχετίζονται με μέτρια και προβλέψιμη αύξηση της ΑΠ. Μετα-ανάλυση μελετών για την επίδραση των NSAIDs στην πίεση κατέδειξε μέση αύξηση στη μέση ΑΠ περίπου 5 mmHg <sup>59</sup>. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι τα NSAIDs εξουδετερώνουν την επίδραση πολλαπλών αντιυπερτασικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των ΑΜΕΑ, των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) και των β αναστολέων <sup>60, 61</sup>. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν περιγραφεί και με τους εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης - 2 (COX-2) <sup>62, 63</sup>.

Παρότι τα NSAIDs έχουν αθροιστικά μια μέτρια επίδραση στην ΑΠ, σε ευαίσθητους ασθενείς μπορούν να προκαλέσουν σημαντική κατακράτηση υγρών, αύξηση της ΑΠ ή και οξεία νεφρική βλάβη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται δευτεροπαθώς από την αναστολή της νεφρικής παραγωγής προσταγλανδινών, ειδικότερα προσταγλανδίνης E<sub>2</sub> και προσταγλανδίνης I<sub>2</sub>, που οδηγούν σε κατακράτηση άλατος και υγρών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι διαβητικοί και οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν τον έλεγχο της ΑΠ περιλαμβάνουν τα συμπαθομιμητικά, όπως τα αποσυμφορητικά, μερικά χάπια αδυνατίσματος, αμφεταμίνες, μοδαφιλίνη <sup>63</sup> και αντισυλληπτικά δισκία. Τα

γλυκοκορτικοειδή, όπως η πρεδνιζόνη, επάγουν την κατακράτηση νατρίου και υγρών και μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση της ΑΠ. Τα κορτικοστεροειδή με τη μεγαλύτερη αλατοκορτικοειδική δράση (κορτιζόλη, υδροκορτιζόλη) προκαλούν και τη μεγαλύτερη κατακράτηση υγρών, αλλά ακόμα και παράγοντες χωρίς αλατοκορτικοειδική δράση (δεξαμεθαζόνη, τριαμκινολόνη, βηταμεθαζόνη) προκαλούν κάποιου βαθμού κατακράτηση υγρών. Εκχυλίσματα βοτάνων που περιέχουν εφέδρα έχουν συσχετιστεί με απορρύθμιση της ΑΠ<sup>64, 65</sup>. Η γλυκόριζα, ένα συνηθισμένο έκδοχο σε προϊόντα καπνού, μπορεί να αυξήσει την ΑΠ μέσω καταστολής του μεταβολισμού της κορτιζόλης που οδηγεί σε ενεργοποίηση των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων<sup>66</sup>. Τέλος, σε αναιμικούς ασθενείς με ΧΝΝ, ερυθροποιητικοί παράγοντες μπορούν να αυξήσουν την ΑΠ τόσο σε υπερτασικούς όσο και σε νορμοτασικούς ασθενείς.

## **6. Δευτεροπαθή αίτια**

Τα δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης είναι συχνά στους ασθενείς με RH, παρότι ο ακριβής τους επιπολασμός είναι άγνωστος (Πίνακας 3). Η ανεύρεση ενός εμφανούς αιτίου δευτεροπαθούς υπέρτασης κατά την εκτίμηση ασθενών με RH είναι πιθανότερη στους μεγαλύτερους ασθενείς λόγω μεγαλύτερου επιπολασμού υπνικής άπνοιας, νεφρικής παρεγχυματικής νόσου, νεφραγγειακής νόσου και πιθανά πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού<sup>67-69</sup>. Σπάνια αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης περιλαμβάνουν το φαιοχρωμοκύττωμα, το σύνδρομο Cushing, τον υπερπαραθυρεοειδισμό, τη στένωση του ισθμού της αορτής και τους ενδοκρανιακούς όγκους.

---

### **Πίνακας 3. Δευτεροπαθή αίτια ανθεκτικής υπέρτασης**

---

#### Συχνά αίτια

- Αποφρακτική Υπνική Άπνοια
- Νεφρική παρεγχυματική νόσος
- Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
- Νεφραγγειακή νόσος

#### Σπάνια αίτια

- Φαιοχρωμοκύττωμα
  - Σύνδρομο Cushing
  - Υπερπαραθυρεοειδισμός
  - Στένωση ισθμού αορτής
  - Ενδοκρανιακοί όγκοι
- 

### **6.1 Αποφρακτική υπνική άπνοια**

Η μη θεραπευόμενη OSA έχει ισχυρή συγχρονική συσχέτιση με την υπέρτασική νόσο αλλά και με την μελλοντική εμφάνιση υπέρτασης σε νορμοτασικούς<sup>70, 71</sup>. Η OSA είναι ιδιαίτερα συχνή και σε ασθενείς με RH. Σε μια ανάλυση 41 συνεχόμενων ασθενών (24 άνδρες, 17 γυναίκες) με RH το 83% βρέθηκε να έχει μη κλινικά εμφανή OSA, διαγνωσμένη με μελέτη ύπνου και δείκτη άπνοιας – υπόπνοιας  $\geq 10$  επεισόδια / ώρα<sup>32</sup>. Αξιοσημείωτη ήταν η σημαντική διαφορά που υπήρχε ανάμεσα στα δύο φύλα, με την OSA να είναι όχι μόνο πιο συχνή αλλά και πιο σοβαρή ανάμεσα στους άνδρες. Επιπρόσθετα, συγχρονικές μελέτες δείχνουν ότι η βαρύτητα της OSA έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την πιθανότητα ρύθμισης της ΑΠ παρά τη χρήση αυξημένου αριθμού φαρμάκων<sup>72, 73</sup>.



Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η OSA συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Ο πλέον άρτια περιγεγραμμένος μηχανισμός αφορά στην εμμένουσα ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από την υποτροπιάζουσα υποξαιμία και την αύξηση των αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών<sup>74, 75</sup>. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνει την ΑΠ μέσω αύξησης της καρδιακής παροχής, των περιφερικών αντιστάσεων και της κατακράτησης υγρών. Επιπρόσθετα, η OSA έχει συσχετιστεί με αυξημένη συγκέντρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου<sup>76, 77</sup>.

## **6.2 Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός**

Από δεδομένα διαφόρων πρόσφατων μελετών φαίνεται ότι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι πολύ συχνότερο αίτιο υπέρτασης απόσο είχε εκτιμηθεί ιστορικά. Σε μια ανάλυση περισσότερων από 600 ασθενών με υπέρταση, ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού ήταν 6.1%<sup>78</sup>. Σε αυτή τη μελέτη, ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού σχετιζόταν με τη βαρύτητα της υπέρτασης και έφτανε έως και το 13% σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (> 180 / 110 mmHg). Ιδιαίτερης κλινικής σημασίας εύρημα σε αυτή τη μελέτη, αλλά και σε άλλες που κατέδειξαν υψηλό επιπολασμό πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, είναι ότι τα επίπεδα καλίου ορού σπάνια ήταν χαμηλά ακόμα και στους ασθενείς με τεκμηριωμένο υπεραλδοστερονισμό, υποδηλώνοντας ότι η υποκαλιαιμία αποτελεί όψιμη εκδήλωση της νόσου και έπεται της εκδήλωσης υπέρτασης<sup>78-80</sup>.

Στους ασθενείς με RH ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι ακόμα μεγαλύτερος και εκτιμάται περίπου στο 20%. Σε

μια μελέτη που συμμετείχαν ασθενείς που παραπέμφθηκαν σε ειδική μονάδα υπέρτασης στο Πανεπιστήμιο της Alabama, βρέθηκε ότι 18 από 88 συνεχόμενους ασθενείς (20%) που παραπέμφθηκαν για RH διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, τεκμηριώνοντας τη διάγνωση με την κατάδειξη χαμηλής δραστηριότητας ρενίνης και υψηλής συγκέντρωσης αλδοστερόνης στα ούρα 24ωρου ημέρας με υψηλή διαιτητική πρόσληψη νατρίου <sup>31</sup>. Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού δεν διέφερε ανάμεσα στους αфро – αμερικανούς και τους λευκούς ασθενείς. Σε άλλη μελέτη από το Seattle των Ηνωμένων Πολιτειών, πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός βρέθηκε στο 17% των ασθενών με RH <sup>81</sup>. Παρομοίως, ερευνητές από την Ευρώπη και πιο συγκεκριμένα το Όσλο της Νορβηγίας, ανέφεραν ότι πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός διεγνώσθει στο 23% των ασθενών τους με RH <sup>82</sup>.

Όπως και στον γενικό υπέρτασικό πληθυσμό, το ερέθισμα για την περίσσεια αλδοστερόνης στους ασθενείς με RH δεν έχει διευκρινιστεί. Μπορεί στους παχύσαρκους ασθενείς να έχει περιγραφεί γενικευμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, ωστόσο δεδομένα δείχνουν ότι και από τα λιποκύτταρα εκκρίνονται ουσίες που διεγείρουν την έκκριση αλδοστερόνης ανεξάρτητα από την αγγειοτενσίνη II <sup>82-84</sup>. Επιπρόσθετα, κάποια δεδομένα συνδέουν την περίσσεια αλδοστερόνης με την OSA σε ασθενείς με RH <sup>33</sup>. Παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί σχέση αιτίου – αιτιατού, τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών δείχνουν ότι ο μεγάλος επιπολασμός του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού μπορεί να σχετίζεται με την αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας.

### 6.3 Φαιοχρωμοκύττωμα

Το φαιοχρωμοκύττωμα αντιπροσωπεύει ένα μικρό, αλλά σημαντικό ποσοστό των ασθενών με δευτεροπαθή αίτια RH. Ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 0.1% έως 0.6% σε γενικό περιπατητικό υπερτασικό πληθυσμό<sup>85, 86</sup>. Το ακριβές μερίδιό του ως αίτιο RH είναι άγνωστο, αν και η βιβλιογραφία βρίθει αναφορών περιπτώσεων κακοήθους υπέρτασης και αντίστασης στην αγωγή σε έδαφος φαιοχρωμοκυττώματος. Η κλινική εικόνα του φαιοχρωμοκυττώματος μπορεί να παρουσιάζει πολύ μεγάλη ετερογένεια, ωστόσο το 95% περίπου των ασθενών έχουν υπερτασικές αιχμές και το 50% παρουσιάζουν εμμένουσα υπέρταση<sup>87</sup>. Επιπρόσθετα, το φαιοχρωμοκυττωμα χαρακτηρίζεται από αυξημένη διακύμανση της ΑΠ<sup>88</sup> που αποτελεί έναν επιπρόσθετο και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, πέρα από την αυξημένη ΑΠ, για την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα<sup>88, 89</sup>. Η παρουσία εμμένουσας υπέρτασης καθώς και το εύρος της διακύμανσης της ΑΠ σχετίζονται με τα επίπεδα έκκρισης νορεπινεφρίνης από τον όγκο<sup>90</sup>.

Η διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος είναι δύσκολη και χρονοβόρα, ειδικά όταν δε συνοδεύεται από ισχυρή κλινική υποψία, με μέσο χρόνο από τα αρχικά συμπτώματα έως την τελική διάγνωση τα 3 έτη<sup>90</sup>. Επίσης, σημειώνεται ότι το φαιοχρωμοκύττωμα πολύ συχνά λανθάνει διαγνωστικά και σε νεκροτομικές μελέτες στο 75% των περιπτώσεων που ανευρέθει όγκος δεν υπήρχε κλινική υποψία<sup>91</sup>.

Το φαιοχρωμοκύττωμα πρέπει να μπαίνει ψηλά στη διαφορική διάγνωση ενός υπερτασικού ασθενούς με κεφαλαλγίες, αίσθημα παλμών και εφιδρώσεις, που τυπικά συμβαίνουν επεισοδιακά και λύνονται αυτόματα. Όταν όλα τα παραπάνω αναφέρονται η ειδικότητα για τη διάγνωση αγγίζει το 90%<sup>92</sup>. Ο καλύτερος διαγνωστικός βιοχημικός έλεγχος διαλογής για το φαιοχρωμοκύττωμα είναι οι ελεύθερες

μετανεφρίνες πλάσματος (νορμετανεφρίνη και μετανεφρίνη), που συνδυάζουν υψηλή ευαισθησία (99%) με ικανοποιητική ειδικότητα (89%)<sup>92</sup>.

#### **6.4 Σύνδρομο Cushing**

Το 70% με 90% των ασθενών με σύνδρομο Cushing έχουν υπέρταση<sup>93</sup>. Ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί σε αύξηση της πίεσης είναι η μη εκλεκτική ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών από την κορτιζόλη<sup>94</sup>. Ωστόσο, επιπρόσθετοι παράγοντες όπως η OSA και η αντίσταση στην ινσουλίνη συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στο σύνδρομο Cushing<sup>95,96</sup>.

Ο ακριβής επιπολασμός της RH στους ασθενείς με Cushing δεν είναι γνωστός αν και από μια ερευνητική ομάδα αναφέρεται ότι 17% αυτών των ασθενών είχαν σοβαρή υπέρταση<sup>97</sup>. Σημαντικό εξάλλου από κλινικής απόψεως είναι ότι οι βλάβες στα όργανα στόχους στους ασθενείς με Cushing είναι βαρύτερες σε σχέση με τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση<sup>98</sup>. Παράλληλα ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα μεγάλος γιατί συνδυάζουν πολλαπλούς μείζονες παράγοντες κινδύνου όπως τον ΣΔ, το μεταβολικό σύνδρομο, την OSA, την παχυσαρκία και τη δυσλιπιδαιμία σε συνδυασμό πάντα με την υπέρταση<sup>99</sup>.

Λόγω της παθογένεσης της υπέρτασης στο σύνδρομο Cushing που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων, οι συνήθεις αντιυπερτασικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην ιδιοπαθή υπέρταση (AMEA, CCBs, α-αδρενεργικοί αποκλειστές και διουρητικά) μπορεί να μην είναι αποτελεσματικοί στη ρύθμιση της ΑΠ<sup>96</sup>. Η χειρουργική εξαίρεση ενός όγκου που παράγει αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) ή κορτιζόλη αποτελεί ριζική θεραπεία. Φαρμακευτικά, οι πιο δραστικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες στο σύνδρομο Cushing

είναι οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (σπιρονολακτόνη ή επλερενόνη)<sup>96</sup>.

### **6.5 Νεφρική παρεγχυματική νόσος**

Η ΧΝΝ είναι τόσο αίτιο όσο και επιπλοκή της αρρυθμιστής υπέρτασης<sup>100 101</sup>. Σε ανασκόπηση 16589 ασθενών της NHANES το 3% είχε κρεατινίνη ορού > 1.6 mg/dl<sup>102</sup>. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή (75%), αλλά η επίτευξη του θεραπευτικού στόχου (<130 / 85 mmHg) ήταν σπάνια. Σε άλλη μελέτη, η συγχρονική ανάλυση ασθενών με ΧΝΝ που παρακολουθούνταν σε νεφρολογικά τμήματα έδειξε ότι λιγότερο από 15% των ασθενών είχαν ρυθμίσει την πίεσή τους στον αυστηρό στόχο του < 130 / 80 mmHg, παρά την κατά μέσο όρο χρήση τριών διαφορετικών αντιυπερτασικών παραγόντων<sup>103</sup>. Επιπρόσθετα, στην ALLHAT η ΧΝΝ οριζόμενη ως κρεατινίνη ορού > 1.5 mg / dl ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας ρύθμισης της ΑΠ<sup>6</sup>. Η αντίσταση στην αγωγή στους ασθενείς με ΧΝΝ σχετίζεται αναμφίβολα σε μεγάλο βαθμό με αυξημένη κατακράτηση νατρίου και υγρών και κατά συνέπεια αύξηση του ενδαγγειακού όγκου.

### **6.6 Στένωση νεφρικής αρτηρίας**

Η νεφραγγειακή νόσος είναι ένα συχνό εύρημα σε υπερτασικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακό καθετηριασμό, με > 20% των ασθενών να έχουν μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση (με βαθμό στένωσης  $\geq$  70%)<sup>104</sup>. Ωστόσο, παραμένει αδιευκρίνιστο το αν τέτοιας βαρύτητας βλάβες συμμετέχουν στον παθογενετικό μηχανισμό της υπερτασικής νόσου. Σε ασθενείς με RH ο επιπολασμός

νεφραγγειακής νόσου είναι ακόμα μεγαλύτερος, ειδικά στις μεγάλες ηλικίες<sup>68, 105</sup>. Στις παραπάνω κοόρτες, 12.7% των ασθενών  $\geq 50$  ετών που παραπέμπονταν σε κέντρο υπέρτασης για περαιτέρω έλεγχο είχαν δευτεροπαθές αίτιο υπέρτασης, εκ των οποίων το πιο συχνό ήταν η νεφραγγειακή νόσος (35%). Εμπειρικά δεδομένα χειρουργικής ή ενδαγγειακής επαναγγείωσης των νεφρικών αρτηριών δείχνουν ότι βοήθησαν κάποιους ασθενείς στη ρύθμιση της ΑΠ, ωστόσο τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν ήταν ενθαρυντικά ούτε για τη ρύθμιση της πίεσης ούτε για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>106, 107</sup>.

Περισσότερο από το 90% των στενώσεων νεφρικών αρτηριών είναι αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας<sup>108</sup>. Η πιθανότητα αθηροσκληρυντικής νεφραγγειακής νόσου είναι μεγαλύτερη σε ηλικιωμένους ασθενείς, καπνιστές, σε ασθενείς με άλλη γνωστή αθηροσκληρυντική νόσο (ειδικά περιφεριακή αρτηριακή νόσο) και σε ασθενείς με αδικαιολόγητη νεφρική δυσλειτουργία. Αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών πρέπει να υποψιαζόμαστε σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα “flash” πνευμονικά οιδήματα, ειδικά αν ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος αναδείξει διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η ινομυώδης δυσπλασία ευθύνεται για λιγότερο από το 10% της νεφραγγειακής νόσου και είναι πιο συχνή σε γυναίκες μικρότερες των 50 ετών.

Η διάγνωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών είναι δύσκολη και αβέβαιη με τις αναίμακτες μεθόδους. Η duplex υπερηχογραφία, η μαγνητική αγγειογραφία (MRA), το σπινθηρογράφημα νεφρών και η αξονική (CT) αγγειογραφία έχουν καλή διαγνωστική απόδοση σε διάφορες μελέτες<sup>109</sup>, αλλά τόσο η θετική όσο και η αρνητική προγνωστική αξία διαφοροποιούνται σε πληθυσμούς διαφορετικού κινδύνου και σε κέντρα με διαφορετική εμπειρία. Οι αρνητικές εξετάσεις απαιτούν επιπρόσθετο έλεγχο σε ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία για τους οποίους η

αγγειογραφία είναι η επόμενη επιλογή. Από τις αναίμακτες μεθόδους η MRA έχει καλή ευαισθησία για την ανίχνευση στένωσης αλλά περιορισμένη ειδικότητα, χαρακτηρίζοντας μικρές στενώσεις ως μέτριες ή και σημαντικές <sup>110</sup>.

### **6.7 Σακχαρώδης Διαβήτης**

Ο ΣΔ και η υπέρταση συχνά συνυπάρχουν, ειδικά σε ασθενείς με δύσκολη στη ρύθμιση ΑΠ. Στην ALLHAT, ο ΣΔ προέβλεπε την αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της μελέτης <sup>6</sup>. Σε άλλες κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι προκειμένου οι διαβητικοί να επιτύχουν τον αυστηρότερο στόχο ρύθμισης χρειάζονταν κατά μέσο όρο 2.8 με 4.2 αντιυπερτασικά φάρμακα <sup>111</sup>. Παθογενετικά, το κατά πόσο η αντίσταση στην ινσουλίνη συμμετέχει στην ανάπτυξη της υπερτασικής νόσου ή πρόκειται για μια ακόμα περίπτωση ιδιοπαθούς υπέρτασης είναι άγνωστο. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και μπορεί να συμβάλλουν στην αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ περιλαμβάνουν την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Εικόνα 1), τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και την αυξημένη κατακράτηση νατρίου.

### **7. Εκτίμηση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση**

Η εκτίμηση των ασθενών με RH πρέπει να προσανατολίζεται κυρίως στην κατεύθυνση του αποκλεισμού της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης και της επιβεβαίωσης της αληθούς αντίστασης στην αγωγή, εστιάζοντας στην εντατική προσπάθεια για ανίχνευση παραγόντων που ευοδώνουν την αντίσταση στην αγωγή, συμπεριλαμβανομένων των δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης και την τεκμηρίωση των

βλαβών στα όργανα στόχους (Εικόνα 2). Για τον αποκλεισμό της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης κεφαλαιώδους σημασίας είναι η ακριβής αξιολόγηση την συμμόρφωσης στην αγωγή και η ορθή τεχνική μέτρησης της ΑΠ. Στις περισσότερες περιπτώσεις η παρουσία αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, με την παχυσαρκία, την εκσεσημασμένη κατανάλωση νατρίου, την αποφρακτική OSA και τη ΧΝΝ να συμμετέχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό. Η παρουσία βλαβών στα όργανα στόχους, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η ΧΝΝ, και η ΥΑΚ, σχετίζεται με αρρυθμιστη υπέρταση και ειδικότερα στην περίπτωση της ΧΝΝ επηρεάζει τις θεραπευτικές επιλογές και θέτει αυστηρότερο στόχο ρύθμισης (μικρότερη από 130 / 80 mmHg για συστολική και διαστολική ΑΠ αντίστοιχα) <sup>112</sup>.

### ***7.1 Ιατρικό ιστορικό***

Κατά τη λήψη του ιατρικού ιστορικού πρέπει να καταγράφεται η διάρκεια και η βαρύτητα της υπέρτασης, η συμμόρφωση στην αγωγή, η ανταπόκριση σε προηγούμενες εφαρμοσθείσες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών, η τρέχουσα λαμβανόμενη αγωγή, συμπεριλαμβανομένων βοτάνων και εναλλακτικών θεραπειών, και η αναζήτηση συμπτωμάτων πιθανών δευτεροπαθών αιτιών αρτηριακής υπέρτασης. Η ημερήσια υπνηλία, το έντονο ροχαλιτό και οι μαρτυρίες του συντρόφου για πιθανές άπνοιες στον ύπνο πρέπει να οδηγούν είτε στην καταγραφή οξυμετρίας κατά τη διάρκεια του ύπνου είτε επί ισχυρότερης κλινικής υποψίας στη διενέργεια πλήρους μελέτης ύπνου. Το ιστορικό περιφερικής αγγειακής νόσου ή στεφανιαίας νόσου αυξάνει την πιθανότητα παρουσίας νεφραγγειακής



**Επιβεβαίωση ανθεκτικής υπέρτασης**  
Αρτηριακή Πίεση ιατρείου > 140/90 mmHg ή > 130/80 mmHg σε ασθενείς με διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο  
**και**  
χορήγηση 3 ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε βέλτιστες δόσεις, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού  
**ή**  
ρυθμισμένη ΑΠ με τη χρήση 4 ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων



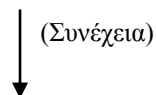
**Αποκλεισμός ψευδοανθεκτικής**  
Επιβεβαίωση συμμόρφωσης  
Καταγραφή πίεσης σε περιβάλλον εκτός ιατρείου (συστηματική καταγραφή στο σπίτι ή την εργασία / 24ωρη περιπατητική καταγραφή) για αποκλεισμό φαινομένου λευκής μπλούζας.



**Προσδιορισμός και υποστρόφη υγεινοδιαιτητικών παρεκτροπών**  
Παχυσαρκία  
Καθιστική ζωή  
Εκσεσημασμένη κατανάλωση αλκοόλ  
Εκσεσημασμένη κατανάλωση άλατος  
Χαμηλή κατανάλωση φυτικών ινών



**Διακοπή ή ελαχιστοποίηση αλληλεπιδράσεων**  
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη  
Συμπαθομιμητικά (χάπια αδυνατίσματος, αποσυμφορητικά)  
Διεγερτικά (Αμφεταμίνες)  
Αντισυλληπτικά δισκία  
Γλυκόριζα  
Εφέδρα





**Ανίχνευση δευτεροπαθών αιτίων υπέρτασης**  
Αποφρακτική υπνική άπνοια (ημερήσια υπνηλία, ροχαλητό, μαρτυρία απνοιών)  
Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (αυξημένος λόγος αλδοστερόνης / ρενίνης)  
Χρόνια Νεφρική Νόσος (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min)  
Στένωση Νεφρικής Αρτηρίας (νέες γυναίκες, γνωστή αθηροσκληρυντική νόσος, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας)  
Φαιοχρωμοκύττωμα (επεισοδιακή υπέρταση, αίσθημα παλμών, διαφόρεση, κεφαλαλγίες)  
Σύνδρομο Cushing ( πανσεληνοειδές προσώπείο, κεντρική παχυσαρκία, ραγάδες κυρίως στην κοιλιά, εναπόθεση λίπους στον αυχένα)  
Στένωση ισθμού αορτής (συστολικό φύσημα, διαφοροποίηση σφύξεων μεταξύ κερκιδικών ή μηριαίων αρτηριών)



**Βελτιστοποίηση αγωγής**  
Μεγιστοποίηση διουρητικής αγωγής, με προσθήκη αν είναι δυνατό ανταγωνιστή αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων.  
Συνδυασμός ουσιών με διαφορετικό μηχανισμό δράσης  
Χρήση διουρητικών της αγκύλης ειδικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν εν δυνάμει αγγειοδιασταλτικά (π.χ. μινοξιδύλη)



**Παραπομπή σε ειδικό**  
Παραπομπή σε ειδικό κατάλληλης ειδικότητας επί τεκμηρίωσης ή ισχυρής κλινικής υποψίας δευτεροπαθούς υπέρτασης  
Παραπομπή σε ειδικό υπέρτασης αν η αρτηριακή πίεση παραμένει αρρυθμιστη μετά από έξι μήνες αγωγής.

**Εικόνα 2.** Ανθεκτική υπέρταση, διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος

νόσου. Ο διαλείπων ή παροξυσμικός χαρακτήρας της υπέρτασης σε συνδυασμό με αίσθημα παλμών ή διαφόρηση πρέπει να βάζει στη διαφορική διάγνωση το φαιοχρωμοκύτωμα.

## **7.2 Εκτίμηση της συμμόρφωσης**

Εκ των πραγμάτων, στην κλινική πράξη η συμμόρφωση στην αγωγή μπορεί μόνο να είναι αυτοαναφερόμενη από τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ερωτούνται, με ευθύ αλλά όχι επικριτικό τρόπο, πόσο συνεπείς είναι στη λήψη της αντιυπερτασικής τους αγωγής. Αν αναφερθούν προβλήματα συνέπειας, θα πρέπει να ακολουθεί συζήτηση για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, για την οικονομική επιβάρυνση που προκύπτει από τη συμμετοχή και για άβολα δοσολογικά σχήματα, παράγοντες που τεκμηριωμένα μειώνουν τη συμμόρφωση. Η οικογένεια μπορεί να προσφέρει σχετικά αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τη συμμόρφωση του ασθενούς, αλλά τέτοιες πληροφορίες μπορούν να ληφθούν μόνο ενώπιον του ασθενούς.

## **7.3 Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης**

Η χρήση ορθής τεχνικής μέτρησης της ΑΠ είναι βασική για να προχωρήσουμε στην ακριβή διάγνωση της RH. Η τεχνική αυτή, εκτός των άλλων περιλαμβάνει πεντάλεπτη ανάπαυση του ασθενούς σε καρέκλα με υποστήριξη πλάτης. Κεφαλαιώδους σημασίας είναι η επιλογή της κατάλληλης περιχειρίδας, της οποίας ο ασκός θα πρέπει να καλύπτει τουλάχιστον το 80% της περιμέτρου του βραχίονα, ο οποίος θα πρέπει να βρίσκεται υποστηριζόμενος στο ύψος της καρδιάς κατά τη διάρκεια της μέτρησης<sup>37</sup>. Η ΑΠ πρέπει να μετρηθεί τουλάχιστον δύο φορές σε

μεσοδιάστημα ενός λεπτού και ο μέσος όρος των μετρήσεων να θεωρηθεί η πλέον αντιπροσωπευτική πίεση του ασθενούς. Αρχικά, η ΑΠ πρέπει να μετρηθεί προσεκτικά και στα δύο άνω άκρα και το άκρο με τις υψηλότερες μετρήσεις γενικά θα χρησιμοποιηθεί για μελλοντικές μετρήσεις στα πλαίσια της παρακολούθησης. Η μέτρηση της ΑΠ σε ύπτια και όρθια θέση επιπλέον της καθιστής πρέπει να γίνεται, ειδικότερα μετά την έναρξη της αγωγής, για την ανάδειξη ορθοστατικών σημείων.

#### **7.4 Φυσική εξέταση**

Η βυθοσκόπηση πρέπει να αποτελεί μέρος της φυσικής εξέτασης του υπερτασικού ασθενούς καθώς δίνει τη δυνατότητα άμεσης επισκόπησης του αγγειακού δικτύου καθώς και της διάγνωσης και της σταδιοποίησης της αμφιβληστροειδοπάθειας που αποτελεί βλάβη σε όργανο στόχο και συμμετέχοντας στη διαστρωμάτωση κινδύνου του ασθενούς κατευθύνει τις στρατηγικές αντιμετώπισης. Η ακρόαση φυσημάτων στις καρωτίδες, στην κοιλιακή χώρα ή στις μηριαίες αρτηρίες αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης νεφραγγειακής νόσου. Ο ασθενής μηριαίος σφυγμός ή/και η σημαντική διαφορά της ΑΠ μεταξύ των δύο άκρων στα πλαίσια υπέρτασης συνηγορούν υπέρ στένωσης ισθμού αορτής ή σημαντικής αορτολαγόνιας νόσου. Τέλος, σε ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία και έντονη εναπόθεση λίπους στον τράχηλο και τις υπερκλειδίδια χώρες σε συνδυασμό με κυανέρυθρες ραγάδες κοιλιακής χώρας και πανσεληνοειδές προσωπίο πρέπει να υποψιαζόμαστε το σύνδρομο Cushing.

### **7.5 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης**

Η τεκμηρίωση της παρουσίας αλλά και η έκταση του φαινομένου της λευκής μπλούζας μπορεί να γίνει μόνο με αξιόπιστες μετρήσεις εκτός νοσοκομείου. Η αρτιότερη μέθοδος για εκτός νοσοκομείου μετρήσεις είναι η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης. Εναλλακτικά, έχουν δοκιμαστεί μετρήσεις από εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας στο χώρο εργασίας και συστηματικές μετρήσεις στο σπίτι κατόπιν εκπαίδευσης του ασθενούς, συνήθως με αυτόματες συσκευές. Σε περίπτωση αυξημένης περιμέτρου βραχίονα και μη διαθεσιμότητας κατάλληλου μεγέθους περιχειρίδας μπορεί να χρησιμοποιηθεί πιεσόμετρο καρπού αν και η ακρίβεια των συγκεκριμένων συσκευών παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση <sup>113</sup>.  
<sup>114</sup>.

Σημαντική επίδραση του φαινομένου της λευκής μπλούζας σε ασθενείς με RH πρέπει να σκεφτόμαστε όταν παρουσιάζουν συστηματικά μεγαλύτερες πιέσεις στο ιατρείο από τις αναφερόμενες μετρήσεις στο σπίτι, όταν παρουσιάζουν συστηματικά αυξημένες πιέσεις στο ιατρείο και ωστόσο δεν παρουσιάζουν βλάβες στα όργανα στόχους και όταν παρουσιάζουν σημεία υπερθεραπείας, όπως ορθοστατισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης είναι η προτεινόμενη επιλογή, όπου μέση ημερήσια συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση <135/85 mmHg αντίστοιχα, θεωρείται φυσιολογική <sup>37</sup>. Αν τεκμηριωθεί η παρουσία του φαινομένου της λευκής μπλούζας, τότε οι μετρήσεις στο σπίτι ή γενικότερα σε περιβάλλον εκτός νοσοκομείου πρέπει να αποτελούν τον οδηγό για τη ρύθμιση της αγωγής <sup>115</sup>.

## 7.6 Βιοχημικός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς με RH πρέπει να περιλαμβάνει τον βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας (νάτριο, κάλιο, χλώριο, γλυκόζη, ουρία και κρεατινίνη), τη γενική ούρων και ένα ζεύγος πρωϊνής αλδοστερόνης πλάσματος και ρενίνης πλάσματος ή δραστικότητας ρενίνης για τον αποκλεισμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Ακόμα και όταν ο ασθενής βρίσκεται υπό αντιυπερτασική αγωγή (εξαιρώντας τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και ειδικότερα τους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης), ο λόγος αλδοστερόνης / ρενίνης είναι αξιόπιστος έλεγχος για τον αποκλεισμό πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, έχοντας υψηλή αρνητική προγνωστική αξία <sup>49, 116</sup>. Ένας μεγάλος λόγος αλδοστερόνης / ρενίνης ωστόσο, έχει χαμηλή ειδικότητα για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, αντανακλώντας τον μεγάλο επιπολασμό της υπέρτασης χαμηλής ρενίνης μεταξύ των ασθενών με RH. Η ειδικότητα της μεθόδου βελτιώνεται αν η ελάχιστη δραστικότητα ρενίνης που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του λόγου είναι 0.5 ng / ml / h ή αν απαιτείται συγκέντρωση αλδοστερόνης  $\geq 15$  ng /dL προκειμένου ο λόγος να θεωρηθεί υψηλός <sup>29</sup>. Ένας υψηλός λόγος (γενικά 20 με 30 όταν η συγκέντρωση της αλδοστερόνης μετράται σε νανογραμμάρια ανά δεκάλιτρο και η δραστικότητα ρενίνης σε νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο ανά ώρα) είναι ενδεικτικός πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού αλλά περαιτέρω διερεύνηση χρειάζεται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Η συλλογή ούρων 24ωρου ενώ ο ασθενής βρίσκεται στη συνηθισμένη του δίαιτα βοηθά στην εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου και καλίου, στον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης και στη μέτρηση της απέκκρισης αλδοστερόνης. Προκειμένου να γίνουν όλες οι παραπάνω μετρήσεις από την ίδια συλλογή πρέπει να χρησιμοποιηθεί μη αλατούχο οξύ (π.χ. ακετοξικό οξύ) ως συντηρητικό της αλδοστερόνης κατά την παρασκευή. Εάν δε χρησιμοποιηθεί η

24ωρη συλλογή ούρων για τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης, αυτή μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση εξισώσεων στις οποίες δεν περιλαμβάνονται δεδομένα της συλλογής ούρων και έχουν πολύ καλή συσχέτιση με την μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης (π.χ. εξίσωση Cockcroft – Gault, εξίσωση MDRD, εξίσωση EPI). Η μέτρηση στο πλάσμα ή στα ούρα 24ώρου της συγκέντρωσης μετανεφρινών αποτελεί εξέταση αποκλεισμού φαιοχρωμοκυτώματος καθώς χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία <sup>117</sup>.

### **7.7 Αναίμακτη απεικόνιση**

Σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία για στένωση νεφρικών αρτηριών, δηλαδή νέες γυναίκες με πιθανή ινομύδη δυσπλασία και μεγαλύτεροι άνδρες ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο, απαιτείται απεικονιστικός έλεγχος. Η βέλτιστη μέθοδος απεικόνισης διαφοροποιείται και είναι συνάρτηση της εμπειρίας και της τεχνογνωσίας του κάθε κέντρου, ενώ πρέπει να προσαρμόζεται και στο κλινικό προφίλ του ασθενούς. Έτσι για τους ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να προτιμούνται μέθοδοι απεικόνισης που δεν χρησιμοποιούν ιωδιούχα σκιαγραφικά όπως η MRA έναντι της CT αγγειογραφίας. Σε ασθενείς με αρνητικούς μη επεμβατικούς απεικονιστικούς ελέγχους δε συνιστάται περαιτέρω έλεγχος με αιματηρή μέθοδο απεικόνισης. Τέλος, όσον αφορά τον έλεγχο για αποκλεισμό αδενωμάτων επινεφριδίων ή άλλων ορμονοπαραγωγών όγκων αυτών (υπεραλδοστερονισμός, φαιοχρωμοκύτωμα, νόσος Cushing), η χαμηλή ειδικότητα της αξονικής τομογραφίας κοιλίας θέτει στην πρώτη γραμμή του διαγνωστικού αλγορίθμου τον βιοχημικό έλεγχο.

## **8. Θεραπευτικός χειρισμός**

Η RH είναι σχεδόν πάντα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Η θεραπευτική στρατηγική στηρίζεται στην ανίχνευση και τροποποίηση των υγιεινοδιαιτητικών παραμέτρων που συμμετέχουν στην αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή, στην ακριβή διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία των υποκείμενων δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης και στο σχεδιασμό κατάλληλου συνδυασμού αντιυπερτασικών δραστικών ουσιών. Η ενίσχυση του ασθενούς για την εφαρμογή των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, συμπεριλαμβανομένων της σύστασης για απώλεια βάρους, συστηματική αερόβια άσκηση, δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες και πτωχή σε λίπη, αλάτι και αλκοόλ, είναι επιβεβλημένη. Η απόσυρση φαρμάκων που έχουν υπερτασική παράπλευρη δράση πρέπει να γίνεται εφόσον είναι κλινικά αποδεκτή, ενώ η χρήση μάσκας συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών είναι απαραίτητη για τους ασθενείς με OSA.

### **8.1 Μεγιστοποίηση συμμόρφωσης**

Η συμμόρφωση στην αγωγή είναι αντιστρόφος ανάλογη του αριθμού των αντιυπερτασικών φαρμάκων, της πολυπλοκότητας του δοσολογικού σχήματος και του κόστους της θεραπείας. Συμπερασματικά, η συνταγογραφούμενη αγωγή πρέπει να είναι η απλούστερη δυνατή, συμπεριλαμβάνοντας τη χρήση συνδυασμού μακράς δράσης ουσιών που επιτρέπουν την άπαξ ημερήσια χορήγηση. Η συμμόρφωση επίσης ενισχύεται με τις πιο τακτικές επισκέψεις στο ιατρείο και με τη συστηματική καταγραφή της ΑΠ στο σπίτι από τον ασθενή<sup>118, 119</sup>. Η αντιμετώπιση των ασθενών με RH είναι δαπανηρή τόσο σε οικονομικούς όσο και σε ανθρώπινους πόρους καθώς πρέπει να είναι διεπιστημονική, με την εμπλοκή εξειδικευμένων ιατρών, νοσηλευτριών και διαιτολόγων που πρέπει να λειτουργούν σε ένα πλαίσιο που να επιτρέπει και τις εκτός ιατρείου δράσεις για τη βελτιστοποίηση των



αποτελεσμάτων<sup>120</sup>. Η εμπλοκή του ασθενούς με την τήρηση ημερολογίου πιέσεων αναμένεται να βελτιώσει τόσο τη συνέπεια στο πρόγραμμα παρακολούθησης όσο και τη συμμόρφωση στην αγωγή ενώ η εμπλοκή του οικογενειακού περιβάλλοντος μπορεί να ενισχύσει την προσπάθεια τροποποίησης των υγιεινοδιαιτητικών παραγόντων.

## **8.2 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις**

### **8.2.1 Απώλεια βάρους**

Η απώλεια βάρους, παρότι δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε πληθυσμό με RH, σε όλους τους άλλους πληθυσμούς έχει πετύχει τόσο μείωση της ΑΠ όσο και μείωση του απαιτούμενου αριθμού φαρμάκων για τη ρύθμιση της ΑΠ. Σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών η απώλεια 10 κιλών σωματικού βάρους σχετιζόταν με κατά μέσο όρο 6 mmHg μείωση της συστολικής ΑΠ και 4.6 mmHg της διαστολικής ΑΠ<sup>121</sup>. Σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών απώλειας βάρους, βρέθηκε ότι το μέγιστο όφελος, τουλάχιστον για τη διαστολική ΑΠ, ήταν σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή<sup>122</sup>. Παρότι η απώλεια βάρους αποτελεί δύσκολο εγχείρημα και η διατήρησή του ακόμα δυσκολότερο, οι ασθενείς με RH που είναι είτε υπέρβαροι είτε παχύσαρκοι πρέπει να ενθαρρύνονται να χάσουν βάρος.

### **8.2.2 Περιορισμός ημερήσιας πρόσληψης άλατος**

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του περιορισμού πρόσληψης άλατος είναι καλά τεκμηριωμένο σε διάφορες μελέτες με ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση όπου διαπιστώθηκαν μειώσεις της συστολικής και διαστολικής ΑΠ από 5 έως 10 mmHg και από 2 έως 6 mmHg αντίστοιχα<sup>123, 124</sup>. Οι αфро-αμερικανοί και οι ηλικιωμένοι

ασθενείς φαίνεται να έχουν το μεγαλύτερο όφελος από τον περιορισμό του άλατος<sup>124</sup>. Παρότι η αποτελεσματικότητα του περιορισμού άλατος δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με RH, σε μια μελέτη ο περιορισμός της πρόσληψης άλατος σε αρρυθμιστους ασθενείς υπό αγωγή με AMEA και υδροχλωροθειαζίδη οδήγησε σε μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ στον ένα μήνα παρακολούθησης κατά 9 και 8 mmHg αντίστοιχα<sup>125</sup>. Ακολούθως, σε ασθενείς με RH πρέπει να προτείνεται ο περιορισμός άλατος σε λιγότερο από 100 mEq νατρίου το 24ωρο.

### **8.2.3 Περιορισμός κατανάλωσης αλκοόλ**

Η διακοπή της υπερκατανάλωσης αλκοόλ, είτε μέσω συμμετοχής σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς είτε μέσω βελτιστοποίησης της συμμόρφωσης και της παρακολούθησης, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη ρύθμιση της ΑΠ. Η καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 2 ποτά (1 ουγκιά αιθανόλης) για τους άνδρες και το ένα ποτό για τις γυναίκες και τα λιποβαρή άτομα<sup>112</sup>.

### **8.2.4 Αύξηση φυσικής δραστηριότητας**

Σε μια μικρή ομάδα αφροαμερικανών με σοβαρή υπέρταση (συστολική ΑΠ  $\geq$  180 mmHg ή διαστολική ΑΠ  $\geq$  110 mmHg ανευ αγωγής που στη συνέχεια έλαβαν έως και τρία αντιυπερτασικά φάρμακα για να μειώσουν τη διαστολική ΑΠ κατά 10 mmHg ή  $<$  95 mmHg) η εφαρμογή ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης (στατική ποδηλασία 3 φορές την εβδομάδα) 16 εβδομάδων μείωσε τη διαστολική ΑΠ κατά 5 mmHg και τη συστολική ΑΠ κατά 7 mmHg, αν και η μεταβολή της συστολικής ΑΠ δεν ήταν στατιστικά σημαντική<sup>126</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μείωση της διαστολικής

ΑΠ διατηρούταν στις 32 εβδομάδες παρακολούθησης, ακόμα και μετά από απόσυρση μερικών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε μέτα-ανάλυση μελετών που περιελάμβαναν τόσο νορμοτασικούς όσο και υπερτασικούς φάνηκε ότι η συστηματική αερόβια άσκηση οδηγούσε σε μέση μείωση της συστολικής ΑΠ κατά 4 mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά 3 mmHg <sup>127</sup>. Βασιζόμενοι στην παραπάνω τεκμηρίωση, οι ασθενείς με RH θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ασκούνται αερόβια για τριάντα λεπτά τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας.

### **8.2.5 Δίαιτα χαμηλών λιπαρών**

Η εφαρμογή μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά, πλούσια σε προϊόντα χαμηλών λιπαρών, πλούσια σε κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο και πτωχή σε κορεσμένα λιπαρά (δίαιτα DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension) μείωσε τη συστολική και διαστολική ΑΠ κατά 11.4 και 5.5 mmHg αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, σε υπερτασικούς ασθενείς <sup>128</sup>. Το όφελος μιας τέτοιας δίαιτας μπορεί να μην έχει δοκιμαστεί ειδικά σε ασθενείς με RH αλλά η βελτίωση της ΑΠ και σε αυτόν τον πληθυσμό φαίνεται λογική.

### **8.3 Θεραπεία δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης**

Όταν διαγιγνώσκεται πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, φαιοχρωμοκύττωμα ή σύνδρομο Cushing η θεραπεία της υπέρτασης είναι η θεραπεία του υποκείμενου αιτίου με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να χρήζουν παραπομπής σε ειδικούς.

### **8.3.1 Θεραπεία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας**

Η θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) πιθανά να βελτιώνει τη ρύθμιση της ΑΠ, παρότι τα αποτελέσματα μελετών παρέμβασης είναι αντικρουόμενα. Σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη που περιελάμβανε τόσο νορμοτασικούς όσο και ασθενείς με ήπια υπέρταση, 9 εβδομάδες χρήσης CPAP (5.5 ώρες ανά νύκτα) μείωσε τη μέση 24ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ κατά 10.3 και 9.5 mmHg αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>129</sup>. Σε μια άλλη μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου, η θεραπεία 2 μηνών με CPAP 11 ασθενών με RH οδήγησε σε μείωση της νυκτερινής και ημερήσιας μέσης συστολικής ΑΠ κατά 14.4 και 9.3 mmHg αντίστοιχα και της νυκτερινής μέσης διαστολικής κατά 7.8 mmHg, με κατά μέσο όρο χρήση 4.2 ώρες ανά νύκτα <sup>130</sup>. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών δεν επιβεβαιώνονται σε άλλες μελέτες όπου παρατηρήθηκαν μικρές ή και καθόλου μειώσεις στις παραμέτρους της ΑΠ μετά τη χρήση CPAP <sup>131, 132</sup>. Σε συστηματική ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων μελετών για τη χρήση της CPAP φάνηκε ότι η χρήση της μπορεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση της ΑΠ στους υπέρτασικούς με OSA με το μεγαλύτερο όφελος να προκύπτει για τους ασθενείς με σοβαρή OSA και για όσους ελάμβαναν ήδη αντιυπερτασική αγωγή <sup>133</sup>.

### **8.3.2 Θεραπεία στένωσης νεφρικών αρτηριών**

Για τη στένωση των νεφρικών αρτηριών που οφείλεται σε ινομυώδη δυσπλασία η αγγειοπλαστική είναι η προτεινόμενη θεραπευτική επιλογή καθώς σχεδόν πάντα οδηγεί σε αποδρομή της σχετιζόμενης υπέρτασης <sup>134</sup>. Η επαναστένωση ωστόσο μπορεί να συμβεί έως και στο 20% των περιπτώσεων μετά από ένα χρόνο. Από την άλλη πλευρά, τα δεδομένα για την αθηροσκληρωτική στένωση των νεφρικών

αρτηριών και την ανάγκη επαναγγείωσης δεν είναι τόσο συμπαγή και χαρακτηρίζονται από ετρογένεια. Το σχετικό όφελος της επεμβατικής αντιμετώπισης έναντι της εντατικοποιημένης φαρμακευτικής δεν έχει τεκμηριωθεί ούτε σε ασθενείς με ρυθμισμένη υπέρταση ούτε σε ασθενείς με RH <sup>135</sup>. Η επαναγγείωση με αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent και σε συνδυασμό με αντιυπερτασική αγωγή σε σχέση με την αντιυπερτασική αγωγή μόνο έχει συγκριθεί σε 7 κλινικές δοκιμές που περιελάμβαν ασθενείς με μονόπλευρη αθηροσκληρυντική στένωση νεφρικών αρτηριών <sup>106, 135-141</sup>. Σε μια μετα-ανάλυση του 2011 που συμπεριελήφθησαν 6 από τις 7 παραπάνω κλινικές δοκιμές με δεδομένα συνολικά 1208 ασθενών βρέθηκε ότι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επεμβατική επαναγγείωση χρειάζονταν κατά μέσο όρο 0.3 λιγότερα αντιυπερτασικά, ενώ δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη ρύθμιση της ΑΠ, τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας ή την επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού και ολικής θνητότητας <sup>139</sup>. Οι περιεπεμβατικές επιπλοκές της αγγειοπλαστικής κυμαίνονταν από 7 έως 31% με 4 θανάτους και 12 ρήξεις ή διαχωρισμούς νεφρικής αρτηρίας. Έτσι, πέρα από μια ελάχιστη μείωση του αριθμού των αντιυπερτασικών φαρμάκων κανένα άλλο καταληκτικό σημείο δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Στη μεγαλύτερη από αυτές τις κλινικές δοκιμές, την ASTRAL, η σύγκριση της αγγειοπλαστικής σε συνδυασμό με αγωγή σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή μόνο σε 806 συνολικά ασθενείς δεν ανέδειξε διαφορά σε κανένα από τα καταληκτικά σημεία της μελέτης συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ, της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνητότητας. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μελέτες έχουν δεχτεί κριτική κυρίως για την επιλογή των ασθενών που συμμετείχαν και οι οποίοι δεν αναμενόταν να έχουν όφελος από την επεμβατική αντιμετώπιση όπως θα ήταν ασθενείς με βραχύ ιστορικό υπέρτασης, RH ή υποτροπιάζοντα flash πνευμονικά

οιδήματα. Τέλος, αξιολογείται η διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων μεταξύ των κλινικών δοκιμών και των διαφόρων καταγραφών για την επεμβατική επαναγγείωση της νεφραγγειακής νόσου <sup>142</sup>.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση, θεμελιώδης είναι η αναστολή του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης με τη χρήση AMEA ή ARB, ενώ η χρήση διουρητικών πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς η προκαλούμενη ένδεια ενδαγγειακού όγκου προκαλεί δευτεροπαθή ενεργοποίηση του άξονα <sup>143</sup>.

## **9. Φαρμακευτική αγωγή**

### ***9.1 Απόσυρση αλληλεπιδρώντων φαρμάκων***

Φάρμακα τα οποία ενδεχομένως να εμπλέκονται στη ρύθμιση της ΑΠ, ειδικότερα τα NSAIDs, πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με RH ή να αποσύρονται εφόσον τα λαμβάνουν ήδη. Σε περίπτωση που είναι κλινικά απαραίτητη η χρήση τους πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη δραστική δόση με προς τα κάτω τιτλοποίηση όποτε είναι κλινικά δυνατό. Κατά την έναρξη της αγωγής με τέτοιους παράγοντες πρέπει να συστήνεται στον ασθενή συστηματικότερη παρακολούθηση της ΑΠ ενώ ο θεράπων γιατρός πρέπει να έχει υπόψιν του ενδεχόμενη προσαρμογή της αντιυπερτασικής αγωγής.

Όπως και άλλα μη ναρκωτικά αναλγητικά, η ακεταμινοφαίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης <sup>58, 60</sup>. Ωστόσο, όταν συγκρίθηκε με την ιβουπροφένη ήταν λιγότερο πιθανό να απορρυθμίσει την πίεση σε θεραπευόμενους υπερτασικούς <sup>60</sup>. Ως εκτούτου, αν τα αναλγητικά είναι κλινικά απαραίτητα, η ακεταμινοφαίνη θα πρέπει να προτιμάται έναντι των NSAIDs σε ασθενείς με RH,

γνωρίζοντας ωστόσο ότι η ακεταμινοφαίνη θα έχει μικρότερο ή και καθόλου αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα.

## **9.2 Διουρητικά**

Ένα από τα πιο σταθερά ευρήματα στην εκτίμηση ασθενών με αναφερόμενη RH που παραπέμπονται σε ειδικά κέντρα υπέρτασης είναι η απουσία χρήσης ή η χρήση διουρητικών σε υπομέγιστη δόση. Ερευνητές από τη Mayo Clinic έδειξαν μετά από εκτίμηση της καρδιακής παροχής, των αγγειακών αντιστάσεων και του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς που παραπέμπονταν για RH ότι η λανθάνουσα υπερβολαιμία ήταν το συχνότερο υποκείμενο εύρημα και η ρύθμιση της ΑΠ βελτιωνόταν κυρίως με τη χρήση αυξημένων δόσεων διουρητικών <sup>144</sup>. Σε μια αναδρομική ανάλυση ασθενών από άλλο τριτοβάθμιο κέντρο υπέρτασης διαπιστώθηκε ότι στους ασθενείς που παραπέμπονταν για αρρυθμιστη υπέρταση η αγωγή ήταν υποβέλτιστη και τόσο η προσθήκη όσο και η αύξηση της δόσης ή η αλλαγή της κατηγορίας του διουρητικού, βασιζόμενοι στην νεφρική λειτουργία, μπορούσε να οδηγήσει σε ρύθμιση της ΑΠ <sup>42</sup>. Σε μια άλλη μελέτη σε 12 ηλικιωμένους ασθενείς φάνηκε ότι η αύξηση της διούρησης με τη χρήση φουροσεμίδης βελτίωσε σημαντικά τη ρύθμιση της ΑΠ που ήταν ανθεκτική σε πολλαπλούς αντιυπερτασικούς παράγοντες <sup>145</sup>.

Οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι η περίσσεια ενδαγγειακού όγκου στους ασθενείς με RH είναι ένας πιθανός μηχανισμός αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή έτσι ώστε το διουρητικό να αποτελεί βασική παράμετρο της θεραπευτικής στρατηγικής. Στους περισσότερους ασθενείς αρκεί η χρήση ενός μακράς δράσης διουρητικού. Σε μια τυχαίοποιημένη και τυφλή σύγκριση των 50 mg υδροχλωροθειαζίδης με τα 25 mg χλωροθαλιδόνης άπαξ ημερησίως φάνηκε ότι η

χλωροθαλιδόνη οδηγούσε σε μεγαλύτερη μείωση της μέσης 24ωρης περιπατητικής ΑΠ, με τη μεγαλύτερη διαφορά να διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια της νύκτας<sup>146</sup>. Λαμβάνοντας υπόψιν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της χλωροθαλιδόνης έναντι της υδροχλωροθειαζίδης θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως διουρητικό εκλογής στους ασθενείς με RH<sup>5,147-149</sup>. Από την άλλη, σε αντίθεση με την υδροχλωροθειαζίδα, η χλωροθαλιδόνη δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμη σε πολλούς σταθερούς συνδυασμούς, καθιστώντας την ξεχωριστή χορήγησή της απαραίτητη. Για τους ασθενείς με υποκείμενη ΧΝΝ (eGFR < 30 ml/min) μπορεί να χρειαστεί η χρήση διουρητικών της αγκύλης προκειμένου να επιτευχθεί ικανοποιητική ρύθμιση του όγκου και της ΑΠ. Ωστόσο, η φουροσεμίδη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής καθιστώντας τη διαιρεμένη ημερήσια χορήγηση απαραίτητη. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν διουρητικά της αγκύλης με μακρύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, όπως είναι η torsemide.

### **9.3 Συνδυασμός ουσιών**

Από πληθώρα μελετών έχει τεκμηριωθεί η συνεργική αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού 2 αντιυπερτασικών ουσιών διαφορετικών κατηγοριών. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στα θειαζιδικά διουρητικά τα οποία βελτιώνουν τη ρύθμιση της ΑΠ όταν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τους περισσότερους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Στη μελέτη Veterans Affairs Single Drug Therapy Cooperative Study οι μη ρυθμισμένοι ασθενείς με διαστολική ΑΠ  $\geq 90$  mmHg σε αγωγή με έναν τυχαία επιλεγμένο αντιυπερτασικό παράγοντα (θειαζιδικό διουρητικό, ΑΜΕΑ,  $\beta$  αναστολέας, CCB,  $\alpha$  αναστολέας ή κεντρικός δρών  $\alpha$  αγωνιστής) τυχαιοποιήθηκαν σε έναν από τους υπόλοιπους παράγοντες. Εάν η διαστολική ΑΠ ήταν ακόμα αρρυθμιστή, βάση πρωτοκόλλου οι ερευνητές προσθέταν και το αρχικό φάρμακο και ο ασθενής έμενε σε συνδυασμένη αγωγή. Στη σύγκριση όλων των συνδυασμών αυτοί



που περιελάμβαναν θειαζιδικό διουρητικό ήταν σταθερά πιο αποτελεσματικοί σε σχέση με τους συνδυασμούς που δεν περιελάμβαναν διουρητικό<sup>150</sup>.

Πέρα από τις μελέτες συνδυασμού 2 αντιπερτασικών φαρμάκων υπάρχουν λίγα δεδομένα που να εκτιμούν την αποτελεσματικότητα συνδυασμού τριών ή περισσότερων αντιπερτασικών φαρμάκων. Ακολούθως, οι συστάσεις για συνδυασμούς πολλαπλών αντιπερτασικών παραγόντων είναι εμπειρικές και στηρίζονται σε ανέκδοτες αναφορές. Παθοφυσιολογικά, προτείνεται ο συνδυασμός παραγόντων με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης. Υπό αυτή τη θεώρηση ο τριπλός συνδυασμός ενός AMEA ή ARB με CCB και θειαζιδικό διουρητικό είναι αποτελεσματικός και καλά ανεκτός από πλευράς παρενεργειών, ενώ κυκλοφορούν πλέον και σε σταθερούς συνδυασμούς ενός χαπιού.

Παρότι οι β αποκλειστές ενδείκνυνται ειδικά στα πλαίσια της στεφανιαίας νόσου ή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, οι μικτοί α και β αποκλειστές λόγω πληρέστερου αδρενεργικού αποκλεισμού ενδεχομένως να είναι αποτελεσματικότεροι αν και δεν υπάρχουν δεδομένα από άμεσες συγκρίσεις σε μέγιστες δόσεις<sup>151</sup>. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επιπρόσθετο όφελος από την προσθήκη των αποκλειστών της αλδοστερόνης στην υπάρχουσα αγωγή των ασθενών με αρρυθμιστη υπέρταση υπό συνδυασμό αντιπερτασικών φαρμάκων. Οι κεντρικώς δρώντες παράγοντες είναι αποτελεσματικά αντιπερτασικά φάρμακα αλλά συνοδεύονται από μεγαλύτερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ δε συνοδεύονται και από μελέτες με σκληρά καταληκτικά σημεία. Τέλος, αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες όπως η υδραλαζίνη ή η μινοξιδύλη μπορεί να είναι αποτελεσματικοί, ειδικά σε υψηλές δόσεις με το κόστος βέβαια των ανεπιθύμητων ενεργειών. Με τη μινοξιδύλη ειδικότερα, η αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής

συχνότητας και η κατακράτηση υγρών απαιτούν το συνδυασμό της αγωγής με β αναστολέα και διουρητικό.

Ιδανικά, ο συνδυασμός τριών ή περισσότερων ουσιών πρέπει να είναι προσανατολισμένος στον ασθενή και ως εκ τούτου εξατομικευμένος λαμβάνοντας υπόψιν την απόκριση σε ήδη χρησιμοποιημένους παράγοντες, το ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών, τις συνοσηρότητες του ασθενούς και ειδικότερα τη ΧΝΝ και τον ΣΔ καθώς και την κοινωνική και ασφαλιστική του κατάσταση. Οι θεραπευτικές συστάσεις σε αυτό το πλαίσιο δε μπορούν να τυποποιηθούν, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται παραπάνω από τρεις αντιυπερτασικοί παράγοντες.

Η δυσκολία της ρύθμισης της ΑΠ έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπευτικών αλγορίθμων για τη συνταγογράφηση αντιυπερτασικών παραγόντων ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό<sup>152-154</sup>. Αυτοί οι αλγόριθμοι στηρίζονται κυρίως στην παρουσία ή απουσία αυξημένου ενδαγγειακού όγκου όπως εκτιμάται από τα επίπεδα ρενίνης. Σημειώνεται ότι οι παραπάνω αλγόριθμοι δεν έχουν πιστοποιηθεί σε μεγάλες κοόρτες έτσι ώστε η χρήση τους να είναι κυρίως εμπειρική. Επιπρόσθετα, όπως αναφέραμε προηγουμένως, οι ασθενείς με RH τυπικά έχουν πάντοτε περίσσεια ενδαγγειακού όγκου με αποτέλεσμα οι αλγόριθμοι που στηρίζονται στην εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου να μην είναι οι κατάλληλοι για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Σχετικά πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδυασμός φαρμάκων του άξονα (ΑΜΕΑ με ΑRB) ή CCB (διυδροπυριδινικό με μη διυδροπυριδινικό) προσφέρει σημαντικό επιπρόσθετο αντιυπερτασικό όφελος σε σχέση με τη μονοθεραπεία με τον καθένα από αυτούς τους παράγοντες<sup>155, 156</sup>. Σε αυτές τις μελέτες ωστόσο δεν έχουν χρησιμοποιηθεί μέγιστες δόσεις κανενός από τους αντιυπερτασικούς παράγοντες με αποτέλεσμα να μην μπορούμε να αποδώσουμε το επιπρόσθετο όφελος της συνδυασμένης θεραπείας στο συνδυασμό, αλλά ενδεχόμενα στη τιτλοποίηση της

αγωγής. Ακολούθως, σε αυτή τη φάση και μετά τα δυσμενή αποτελέσματα, όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, της μελέτης ONTARGET<sup>157</sup> για το συνδυασμό φαρμάκων του άξονα, σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να προτείνεται ο συνδυασμός αντιπερτασικών παραγόντων ίδιας κλάσεως. Προς την ίδια κατεύθυνση, δεδομένα από άλλη μελέτη δείχνουν ότι η προσθήκη διουρητικού ή CCB σε αρρυθμιστικούς ασθενείς που ελάμβαναν ARB ήταν αποτελεσματικότερη από την προσθήκη AMEA<sup>158</sup>.

#### **9.4 Ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων**

Το αντιπερτασικό αποτέλεσμα των ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων όταν προστίθονται στην υπάρχουσα συνδυασμένη αγωγή ασθενών με RH είναι συνεπές με τον υψηλό επιπολασμό του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού σε αυτόν το πληθυσμό. Σε 76 ασθενείς που παραπέμφθηκαν σε πανεπιστημιακό κέντρο υπέρτασης για αρρυθμιστή ΑΠ, η ανοικτής σήμανσης αξιολόγηση της προσθήκης σπιρονολακτόνης (12.5 έως 50 mg ημερησίως) μείωσε τη συστολική και διαστολική ΑΠ κατά 25 mmHg και 12 mmHg αντίστοιχα<sup>159</sup>. Το αντιπερτασικό αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο τόσο σε Αφρο – Αμερικανούς όσο και σε λευκούς ασθενείς. Στην παραπάνω μελέτη οι ασθενείς βρίσκονταν σε αγωγή με κατά μέσο όρο 4 φάρμακα, στα οποία περιλαμβανόταν στο σύνολο των ασθενών διουρητικό και AMEA ή ARB. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος ήταν το εύρημα ότι η απόκριση της ΑΠ δεν προβλεπόταν από τα επίπεδα της αλδοστερόνης πλάσματος ή της αλδοστερόνης στα ούρα 24ωρου, ούτε από τη δραστικότητα ρενίνης πλάσματος ή το λόγο αλδοστερόνης προς ρενίνη πλάσματος. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι παρόμοια με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών που δείχνουν ότι η σπιρονολακτόνη μείωσε τη συστολική και διαστολική ΑΠ κατά 24 και 10 mmHg αντίστοιχα όταν προστέθηκε στην αγωγή

ασθενών που ήταν αρρυθμιστοι με τουλάχιστον 2 φάρμακα που για τους περισσότερους ασθενείς ήταν συνδυασμός AMEA ή ARB με διουρητικό <sup>160</sup>.

Η αμιλορίδη ανταγωνίζεται τους επιθηλιακούς διαύλους νατρίου στο άπω αθροιστικό σωληνάριο του νεφρού και με αυτό τον τρόπο δρα σαν έμμεσος ανταγωνιστής της αλδοστερόνης. Σε μια μελέτη 38 ασθενών με υπέρταση χαμηλής ρενίνης και αρρυθμιστη ΑΠ παρά τη λήψη πολλαπλών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, η αντικατάσταση του λαμβανόμενου διουρητικού με το συνδυασμό αμιλορίδης 2.5 mg / υδροχλωροθειαζίδης 25 mg ημερησίως, μείωσε τη συστολική και διαστολική ΑΠ κατά 31 και 15 mmHg αντίστοιχα <sup>82</sup>. Σε 26 ασθενείς οι δόσεις αμιλορίδης / υδροχλωροθειαζίδης διπλασιάστηκαν με επιπρόσθετη μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ κατά 11 και 4 mmHg αντίστοιχα. Σε μια μελέτη με τυφλό σχεδιασμό, συγκρίθηκαν ως επιπρόσθετη αγωγή σε Αφρο-αμερικανούς ασθενείς με αρρυθμιστη ΑΠ παρά τη λήψη 2 φαρμάκων [διουρητικό (92% θειαζιδικό διουρητικό, 8% διουρητικό της αγκύλης) και CCB] η αμιλορίδη 10 mg ημερησίως, η σπιρονολακτόνη 25 mg ημερησίως ή ο συνδυασμός τους <sup>161</sup>. Η μέση μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ σε σχέση με το placebo ήταν αντίστοιχα 12.2 και 4.8 mmHg για την αμιλορίδη, 7.3 και 3.3 mmHg για τη σπιρονολακτόνη και 14.1 και 5.1 mmHg για το συνδυασμό. Συμπερασματικά και οι δύο ουσίες είχαν επιπρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα αλλά αυτό ήταν μεγαλύτερο για την αμιλορίδη και το συνδυασμό της. Η αμιλορίδη, σε αντίθεση με τη σπιρονολακτόνη, σχετιζόταν με σημαντική αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, γεγονός που σημαίνει ότι η περαιτέρω τιτλοποίηση της δόσης της σπιρονολακτόνης ενδεχομένως να οδηγούσε σε επιπρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Στις παραπάνω μελέτες της σπιρονολακτόνης και της αμιλοριδής και οι δύο παράγοντες ήταν γενικά καλά ανεκτοί με πολύ καλό προφίλ ασφαλείας. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της σπιρονολακτόνης ήταν η ευαισθησία των μαστών (μαστοδυνία) με ή χωρίς αύξηση του μεγέθους τους, ειδικά στους άνδρες. Η υπερκαλιαιμία δεν ήταν τόσο συχνή με κανέναν από τους δύο παράγοντες, ωστόσο επειδή μπορεί να συμβεί απαιτείται τακτικός βιοχημικός έλεγχος. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με ΣΔ ή / και ΧΝΝ, ή όταν προστίθεται στην αγωγή ασθενών που λαμβάνουν ήδη AMEA, ARBs ή NSAIDs. Ο αποκλεισμός των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων στους ασθενείς με RH βελτιώνει τη ρύθμιση της ΑΠ όχι μόνο μέσω πιο αποτελεσματικής διούρησης σε σχέση με τη διουρητική αγωγή μόνο με θειαζιδικά, αλλά και με ενεργοποίηση άλλων, μη ογκοεξαρτώμενων, μηχανισμών<sup>30</sup>.

### **9.5 Χρονοθεραπεία**

Σε μια συγχρονική ανάλυση φάνηκε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν τουλάχιστον ένα από τα αντιπερτασικά τους φάρμακα πριν τη βραδινή κατάκλιση, είχαν καλύτερη ρύθμιση της μέσης 24ωρης ΑΠ και ειδικότερα χαμηλότερη μέση νυκτερινή συστολική και διαστολική ΑΠ<sup>44</sup>. Η κλινική σημασία του παραπάνω ευρήματος έγγυται στην ισχυρότερη προγνωστική αξία της νυκτερινής ΑΠ για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ<sup>162-166</sup>. Συμπερασματικά, μπορεί η διαιρεμένη χορήγηση των μη διουρητικών αντιπερτασικών φαρμάκων να βελτιώνει τη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με RH, ειδικά αν συνυπάρχει OSA<sup>167</sup>. Το ενδεχόμενο όφελος της διαιρεμένης χορήγησης θα πρέπει ωστόσο να σταθμιστεί με αναμενόμενη μείωση της συμμόρφωσης λόγω πιο πολύπλοκου δοσολογικού σχήματος ή και μεγαλύτερου κόστους λόγω απόσυρσης των σταθερών συνδυασμών.

## 10. Παραπομπή σε ειδικό

Σε διάφορες μελέτες με σκληρά καταληκτικά σημεία φαίνεται ότι οι ασθενείς έχουν όφελος από την παραπομπή σε ειδικό. Σε μια αναδρομική ανάλυση των ασθενών που παραπέμφθηκαν για RH σε πανεπιστημιακή μονάδα υπέρτασης, η συστολική και διαστολική ΑΠ μειώθηκε κατά 18 και 9 mmHg αντίστοιχα στον ένα χρόνο παρακολούθησης, ενώ το ποσοστό των ρυθμισμένων υπερτασικών αυξήθηκε από 18% σε 52% <sup>168</sup>. Σε άλλη αναδρομική ανάλυση, οι ιατροί του κέντρου υπέρτασης του Πανεπιστημίου του Rush κατάφεραν να μειώσουν την ΑΠ σε τιμές < 140 / 90 mmHg στο 53% των ασθενών που παραπέμφθηκαν για RH <sup>42</sup>. Αν υπάρχει κλινική ή εργαστηριακή υποψία συγκεκριμένου δευτεροπαθούς αιτίου υπέρτασης σε ασθενή με RH, η παραπομπή στον ιατρό της κατάλληλης ειδικότητας κρίνεται απαραίτητη. Επί απουσίας υποψίας δευτεροπαθούς αιτίου RH, η παραπομπή σε ειδικό υπέρτασης προτείνεται αν η ΑΠ παραμένει αρρυθμιστή μετά από 6 μήνες θεραπείας <sup>29</sup>.

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΥΠΟΘΕΣΗ**

#### **1.1 Εισαγωγή**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ΑΥ αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα θνητότητας και νοσηρότητας στον δυτικό κόσμο στις μέρες μας, ενώ αναμένεται η επίπτωσή της να αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες. Από τις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες των προηγούμενων δεκαετιών η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) εδραιώθηκε ως κλασικός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας ενώ στο πλαίσιο κλινικών μελετών τεκμηριώθηκε η καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική επίδραση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης η οποία συνοδεύεται από όφελος στην επιβίωση των υπερτασικών ασθενών<sup>169, 170</sup>. Παρόλα αυτά ακόμα και στο πλαίσιο των κλινικών μελετών αναδείχθηκε μεγάλο ποσοστό αρρυθμιστων υπερτασικών που ήταν εκτεθειμένοι σε μεγαλύτερο κίνδυνο σύμφωνα με τα αποτελέσματα των υποαναλύσεων των παραπάνω μελετών, ενώ το ποσοστό αυτό αναμένεται να είναι ακόμα μεγαλύτερο στους ασθενείς εξωτερικών ιατρείων. Στις μέρες μας, η ανθεκτική υπέρταση (RH) αποτελεί μια σαφώς αναγνωρισμένη κλινική οντότητα η οποία δεν ταυτίζεται με την αρρυθμιστη υπέρταση και ορίζεται τόσο από το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης όσο και από τον αριθμό των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η επίπτωση και η πρόγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης δεν είναι καλά μελετημένη και μόνο έμμεσα δεδομένα υπάρχουν από τον πληθυσμό των αρρυθμιστων υπερτασικών.

## **1.2 Σκοπός της μελέτης**

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη του επιπολασμού, της επίπτωσης και της περιγραφής της φυσικής εξέλιξης της RH καθώς και της πρόγνωσης της, ανάλογα με τον εμμένοντα χαρακτήρα ή την υποστροφή της, σε μια κοόρτη υπερτασικών ασθενών που παρακολουθούνται στην Μονάδα Υπέρτασης της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών. Ως καταληκτικά συμβάντα ορίστηκαν η εκδήλωση στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και το σύμπλοκό τους. Επιπρόσθετα θα διερευνηθούν και οι προγνωστικοί παράγοντες της εμμένουσας, νεοεμφανιζόμενης και αποδραμούσας RH.

## **1.3 Κύρια υπόθεση**

Ο εμμένοντας χαρακτήρας της RH κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβάντων (στεφανιαία νόσος και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια).

## **2. ΥΛΙΚΟ – ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **2.1. Πληθυσμός**

#### **2.1.1 Ανάλυση ισχύος – Υπολογισμός μεγέθους δείγματος**

Για τον υπολογισμό του απαραίτητου μεγέθους δείγματος χρησιμοποιήθηκε εκ των προτέρων υπολογισμός με τη χρήση του λογισμικού PS Version 3.0.43, Vanderbilt University, στηριζόμενοι στον έλεγχο της κύριας υπόθεσης με log-rank test<sup>171</sup>. Καθότι η κύρια υπόθεση είναι πρωτότυπη, καθώς ο διαχρονικός ορισμός της

RH εισαγεται για πρώτη φορά στη παρούσα μελέτη, τα δεδομένα για τον αναμενόμενο σχετικό κίνδυνο και το μέσο χρόνο μέχρι την εκδήλωση συμβάντος στην ομάδα αναφοράς (ως τέτοια θεωρήθηκε η ομάδα που δεν εκδήλωσε ποτέ RH) ελήφθησαν από βιβλιογραφικές αναφορές σε κοόρτες υπερτασικών ασθενών και ασθενών με RH<sup>172, 173</sup>. Δεδομένου ότι από την εφαρμογή του διαχρονικού ορισμού της RH προκύπτουν 4 ομάδες (ασθενείς που δεν εκδήλωσαν ποτέ RH, ασθενείς με RH που υπέστρεψε κατά την παρακολούθηση, ασθενείς χωρίς RH που εμφάνισαν RH κατά την παρακολούθηση και τέλος ασθενείς με εμμένουσα RH) για τις ανάγκες του υπολογισμού του μεγέθους δείγματος η κύρια υπόθεση τροποιήθηκε και στηρίχθηκε στον έλεγχο μεταξύ δύο ομάδων και πιο συγκεκριμένα των ασθενών που δεν εκδήλωσαν ποτέ RH και αυτών με εμμένουσα RH. Από το σχεδιασμό της μελέτης η περίοδος ένταξης ήταν 60 μήνες με επιπρόσθετο χρόνο παρακολούθησης μετά την ένταξη τουλάχιστον 18 μηνών. Εκτιμήθηκε ότι οι ασθενείς που δεν θα εκδηλώσουν ποτέ RH θα είναι τετραπλάσιοι των ασθενών με εμμένουσα RH. Από βιβλιογραφικές αναφορές σε πληθυσμό υπερτασικών ασθενών χαμηλού και μέσου κινδύνου για εκδήλωση συμβάντων ανάλογων με το καταληκτικό σημείο της μελέτης μας ο μέσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάντος για την ομάδα αναφοράς ορίστηκε στους 92 μήνες<sup>174</sup>. Θεωρώντας ότι ο αληθινός κίνδυνος των ασθενών με εμμένουσα ανθεκτική υπέρταση σε σχέση με την ομάδα αναφοράς είναι αυξημένος κατά 50% (σχετικός κίνδυνος=1,5) θα χρειαστεί να μελετήσουμε 968 ασθενείς από την ομάδα αναφοράς και 242 ασθενείς από την ομάδα της εμμένουσας RH ώστε να είμαστε σε θέση να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση πως οι καμπύλες επιβίωσης των δύο ομάδων είναι ίσες με πιθανότητα 80% . Η πιθανότητα σφάλματος τύπου I ορίστηκε εκ των προτέρων στο 5%. Δεδομένου ότι ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος στηρίχθηκε σε τροποποιημένη κύρια υπόθεση με δύο ομάδες και έλεγχο με

log rank test ενώ στην πραγματικότητα θα αναλυθούν δεδομένα από 4 ομάδες και θα ακολουθήσει πολυπαραγοντική ανάλυση, το σύνολο των 1210 ασθενών χρησιμοποιήθηκε ως ενδεικτικό ελάχιστο για τη μελέτη και τελικά συλλέχθηκαν δεδομένα από το σύνολο των ασθενών που ικανοποιούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη και παρουσιάστηκαν στον προβλεπόμενο χρόνο ένταξης σε αυτή. Το ενδεικτικό ελάχιστο θεωρήθηκε εφικτό να συλλεχθεί δεδομένου ότι στη Μονάδα Υπέρτασης της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών πραγματοποιούνται περίπου 2500 επισκέψεις ετησίως ενώ περίπου το 80% των επισκέψεων αφορά θεραπευόμενους υπερτασικούς.

### **2.1.2 Δειγματοληψία**

Ακολουθήθηκε μη-τυχαία μέθοδος δειγματοληψίας (non random sampling / nonprobability sampling) και ειδικότερα η μέθοδος της συνεχούς – διαδοχικής δειγματοληψίας (consecutive sampling) όπου διαδοχικοί ασθενείς που ικανοποιούν τα κριτήρια εισαγωγής και δεν εμπίπτουν στα κριτήρια αποκλεισμού εντάσσονται στον πληθυσμό της μελέτης και αποτελεί την πιο ακέραιη μεθοδολογικά μη τυχαία μέθοδο δειγματοληψίας<sup>175</sup>.

### **2.1.3 Κριτήρια εισόδου**

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη συνοψίζονται στα κάτωθι:

- Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ιδιοπαθή υπέρταση, όπως αυτή ορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>176</sup>.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή.

- Η αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να είναι σταθερή για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την πρώτη επίσκεψη.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 18 ετών.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ικανοί και πρόθυμοι να δώσουν έντυπη συγκατάθεση.

#### **2.1.4 Κριτήρια αποκλεισμού**

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη συνοψίζονται στα κάτωθι:

- Καρδιακή ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας (κλινική διάγνωση ή υπερηχοκαρδιογραφική τεκμηρίωση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με εκτιμώμενο κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 45%).
- Αιμοδυναμικά σημαντική βαλβιδική νόσος.
- Τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσος (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD).
- Δευτεροπαθής Υπέρταση συμπεριλαμβανομένης της νεφραγγειακής υπέρτασης, της νεφροπαρεγχυματικής υπέρτασης (σπειραματονεφρίτιδα, πολυκυστική νεφρική νόσος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου), του πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού και της νόσου Cushing.
- Ασθενείς σε μη καρδιαγγειακή αγωγή με φάρμακα ωστόσο που επηρεάζουν τα επίπεδα της ΑΠ (π.χ. χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για τουλάχιστον μια ημέρα το μήνα, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και χρήση αντισυλληπτικών).
- Αναφερόμενη ή διαπιστωμένη έλλειψη συμμόρφωσης στην αντιυπερτασική αγωγή.
- Ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA), τεκμηριωμένη με μελέτη ύπνου, οι οποίοι δε λαμβάνουν συσταθείσα αγωγή με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών.

- Άλλη σημαντική συστηματική νόσος ή χρόνια νόσος τελικού σταδίου.

## **2.2. Σχεδιασμός της μελέτης**

### **2.2.1 Τύπος μελέτης**

Πρόκειται για μια προοπτική μονοκεντρική μελέτη παρακολούθησης.

### **2.2.2 Τόπος μελέτης**

Η μελέτη διεξήχθη στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, η οποία και αποτελεί κέντρο αριστείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης. Καθώς αποτελεί τρίτοβάθμιο κέντρο παραπέμπονται και ασθενείς εκτός της υγειονομικής της περιφέρειας για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση οπότε δεν είναι εφικτό να προσδιοριστεί σαφώς ο πληθυσμός αναφοράς. Η παρακολούθηση των υπερτασικών ασθενών και η διαχείριση του συνολικού τους καρδιαγγειακού κινδύνου γίνεται σε εξωτερική βάση.

### **2.2.3 Περιγραφή πρωτοκόλλου μελέτης - Μετρήσεις**

#### ***Περίοδος ένταξης στη μελέτη***

Βάση πρωτοκόλλου η περίοδος ένταξης στη μελέτη είχε διάρκεια 5 έτη και εκτεινόταν από τον Οκτώβριο του 2003 έως τον Οκτώβριο του 2008.

### *Αρχική επίσκεψη*

Κατά την αρχική επίσκεψη συλλέγονταν και καταγράφονταν τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών και πιο συγκεκριμένα η ηλικία, το φύλλο, ο τόπος κατοικίας, το ύψος, το βάρος με ελαφρύ ρουχισμό σε ζυγαριά της Μονάδας Υπέρτασης και η περίμετρος μέσης και ισχίων. Από τα παραπάνω σωματομετρικά χαρακτηριστικά υπολογίζονταν και καταγράφονταν ο δείκτης μάζας σώματος (BMI, βάρος (kg) / (ύψος (m))<sup>2</sup>), η επιφάνεια σώματος (BSA) με τη χρήση του τύπου του Du Bois<sup>177</sup> και ο λόγος της περιμέτρου της μέσης προς την περίμετρο των ισχίων. Ακολουθούσε η λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού με συνοδό καταγραφή των κοινωνικών συνηθειών. Το κάπνισμα καταγράφηκε ως δίτιμη μεταβλητή στηριζόμενοι στις τρέχουσες καπνιστικές συνήθειες του ασθενούς και θεωρώντας ως κάπνισμα την κατανάλωση τουλάχιστον ενός τσιγάρου ανά ημέρα. Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) βασίστηκε είτε σε δύο τουλάχιστον τιμές γλυκόζης νηστείας  $\geq 126$  mg/dl, είτε σε μία τυχαία μέτρηση με συγκέντρωση γλυκόζης  $\geq 200$  mg/dl, είτε σε θετική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, είτε σε τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης  $> 6.5$  mg/dl, είτε τέλος στη λήψη αντιδιαβητικής αγωγής. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η μέτρηση ολικής χοληστερόλης  $> 220$  mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Θετικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου θεωρούνταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σταθερή στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο όπως αυτά τεκμαίρωνταν από ιατρικά έγγραφα (εξιτήρια, ενημερωτικά σημειώματα, ιατρικές βεβαιώσεις/γνωματεύσεις) και διαγνωστικές εξετάσεις. Από την αντιυπερτασική αγωγή του ασθενούς καταγραφόταν ο αριθμός και οι κατηγορίες των φαρμάκων που ελάμβανε (ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης – αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης – ανταγωνιστές ασβεστίου – διουρητικά – αντιαλδοστερονικά –  $\beta$  αναστολείς – κεντρικώς δρώντα

συμπαθολυτικά - λοιπά). Δεν καταγραφόταν η δραστική ουσία και η δοσολογία. Επιπρόσθετα εγγράφονταν και οι κατηγορίες των υπολοίπων καρδιολογικών φαρμάκων που ενδεχομένως ελάμβαναν οι ασθενείς [αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη/κλοπιδογρέλη/άλλο), αντιπηκτικά (κουμαρινικά/άλλο), στατίνες]. Η διάρκεια της ΑΥ στηριζόταν στην αναφορά του ασθενούς και καταγραφόταν σε ακέραιους μήνες. Η επίσκεψη συνεχιζόταν με την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς που περιελάμβανε την καταγραφή της καρδιακής συχνότητας (HR), όπως προέκυπτε από καταμέτρηση των περιφερικών σφύξεων και χρονομέτρηση για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα, και της ΑΠ μετρημένης με αυτόματο πιστοποιημένο ταλαντοσυμμετρικό πιεσόμετρο (Omron 705IT, Omron Healthcare Europe, Hoofddorp, The Netherlands) σε καθιστή θέση και χρήση περιχειρίδας βραχίονα (κατάλληλης περιμέτρου ασκού για την περίμετρο βραχίονα του ασθενούς, 9 cm ασκός για περίμετρο βραχίονα από 17 έως 22.5 cm, 12 cm ασκός για περίμετρο βραχίονα από 22.6 έως 32.5 cm, 15 cm ασκός για περίμετρο βραχίονα από 32.6 έως 42.5 cm και 17.5 cm ασκός για περίμετρο βραχίονα από 42.6 έως 50 cm), τοποθετημένης στο ύψος της καρδιάς και στο άκρο με το μεγαλύτερο αιμοδυναμικό φορτίο. Οι μετρήσεις γίνονταν μετά από πεντάλεπτη ανάπαυση στην καθιστή θέση και αφού ο ασθενής δεν είχε καπνίσει ή πει καφέ την τελευταία μία ώρα όπως περιγράφεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>178</sup>. Ως τιμή ΑΠ ιατρείου καταγραφόταν η μέση τιμή της ΑΠ τριών διαδοχικών μετρήσεων (σε μεσοδιαστήματα 1 έως 2 λεπτών) σε δύο επισκέψεις σε διάστημα ενός μήνα υπό σταθερή αντιυπερτασική αγωγή. Από το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών καταγράφονταν ο ρυθμός (φλεβοκομβικός – κολπική μαραμαρυγή - άλλος), το εύρος του QRS σε ms, ο άξονας του QRS σε μοίρες, τα διαστήματα PR, QT και QTc σε ms, η παρουσία σκελικού



αποκλεισμού (αποκλεισμός αριστερού σκέλους, προσθιος ημισκελικός αποκλεισμός, οπίσθιος ημισκελικός αποκλεισμός και αποκλεισμός δεξιού σκέλους) και οι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας συμπεριλαμβανομένου του ύψους του R στην aVL σε mV, του δείκτη Cornell, του γινόμενου Cornell και του δείκτη Sokolow<sup>179</sup>. Η αρχική εκτίμηση ολοκληρωνόταν με τη διενέργεια μιας τυποποιημένης υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης όπως περιγράφεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικάνικης εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας<sup>180</sup> από έμπειρο υπερηχοκαρδιογραφιστή στη Μονάδα Υπέρτασης με συσκευή Vivid 3 PRO (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA). Οι κύριες μεταβλητές ενδιαφέροντος από τη μελέτη δύο διαστάσεων αφορούσαν στις εσωτερικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, στο πάχος των τοιχωμάτων της και στις διαστάσεις του αριστερού κόλπου. Από τα παραπάνω υπολογιζόταν η μάζα της αριστερής κοιλίας σε gr με τη χρήση του τύπου του Devereux<sup>181</sup> διορθωμένη για το BSA του ασθενούς (Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας, ΔΜΑΚ, (gr/m<sup>2</sup>)) και το σχετικό πάχος τοιχωμάτων [RWT= (πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος + πάχος οπισθίου τοιχώματος) / τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας]. Ως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) ορίστηκε η μάζα της αριστερής κοιλίας > 125 gr/m<sup>2</sup> στους άνδρες και > 110 gr/m<sup>2</sup> στις γυναίκες. Η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας ταξινομήθηκε ως συγκεντρική ή φυσιολογική ανάλογα με το αν ο RWT ήταν >= ή < αντίστοιχα από 0,45 ενώ η ΥΑΚ ταξινομήθηκε ως συγκεντρική ή έκκεντρη ανάλογα με το αν ο RWT ήταν >= ή < αντίστοιχα από 0,45. Από την Doppler μελέτη καταγράφονταν τα χαρακτηριστικά της διαμυροειδικής ροής [κύμα E(m/s), A(m/s), E/A, E'(m/s), A'(m/s), E/E', χρόνος ισοογκοτικής χάλασης (IVRT, ms), χρόνος επιβράδυνσης (DT, ms)] που αποτελούν καλά τεκμηριωμένους δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας. Μετά το τέλος της

αρχικής εκτίμησης ζητούταν από τον ασθενή ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε γενική αίματος, δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, ηλεκτρολύτες, λιπιδαιμικό προφίλ και θυρεοειδικό έλεγχο. Για την ανάλυση χρησιμοποιούταν δείγμα φλεβικού αίματος μετά από 8ωρη (ολονύκτια) νηστεία του ασθενούς. Για τον υπολογισμό της eGFR χρησιμοποιούταν η εξίσωση MDRD <sup>182</sup> (Modification of Diet in Renal Disease trial). Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ή κλινική υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης ο έλεγχος συμπληρωνόταν με τον απαραίτητο διαγνωστικό έλεγχο (βιοχημικό και απεικονιστικό) για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς υπέρτασης όπως περιγράφεται στις κατευθυντήριες οδηγίες <sup>183</sup>.

### ***Περίοδος παρακολούθησης***

Η περίοδος παρακολούθησης ολοκληρώθηκε βάση πρωτοκόλλου τον Ιανουάριο του 2011. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί στη μελέτη επανελέγχονταν σε περιοδικές επισκέψεις σύμφωνα με τη βέλτιστη κλινική πρακτική για την επανεκτίμηση της ΑΠ, τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής τους αγωγής, την εμπέδωση των υγιεινοδιαιτητικών οδηγιών (συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού του προσλαμβανόμενου άλατος σε λιγότερο από 5 gr ημερησίως) και την διαστρωμάτωση και διαχείριση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου με τροποποίηση των λοιπών παραγόντων κινδύνου. Σε κάθε επίσκεψη καταγραφόταν η ΑΠ ιατρού με τον τυποποιημένο τρόπο που περιγράφεται στις κατευθυντήριες οδηγίες και αναπτύξαμε παραπάνω, ενώ γινόταν συστηματική καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής και εκτίμηση της συμμόρφωσης σε αυτή μέσω μη δομημένης συνέντευξης. Η διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής στηριζόταν στην ΑΠ ιατρού. Σε ασθενείς με RH επιδιώκονταν συστηματικά οι μέγιστες ανεκτές δόσεις. Έτσι παρά τη μη καταγραφή των δόσεων στη βάση

δεδομένων οι ασθενείς που ικανοποιούν τον οριακό της RH θεωρείται ότι λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή στις μέγιστες ανεκτές δόσεις βάση της ορθής κλινικής πρακτικής. Κατά προτίμηση η αγωγή συνταγογραφούταν σε μονές πρωινές δόσεις εκτός και αν η φαρμακοδυναμική των δραστικών ουσιών, η κλινική εκτίμηση του ιατρού ή η συμμόρφωση του ασθενούς επέβαλλαν την χορήγηση της αγωγής σε διαιρεμένες δόσεις ή απογευματινές ώρες. Ως θεραπευτικός στόχος ετέθησαν τα επίπεδα ΑΠ ιατρείου  $< 140$  mmHg και  $< 90$  mmHg αντίστοιχα για τη συστολική και διατολική ΑΠ, σε αντιστοιχία με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κατά την περίοδο της παρακολούθησης<sup>178</sup>. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο και επιπρόσθετο εργαστηριακό έλεγχο ανάλογα με την κλινική εκτίμηση των ιατρών της Μονάδας Υπέρτασης και όχι βάση πρωτοκόλλου. Ωστόσο, εφόσον γίνονταν καταγραφόμενα στη βάση δεδομένων η τελευταία μέτρηση της περιόδου παρακολούθησης για το ενδεχόμενο χρήσης της στα πλαίσια υποαναλύσεων της κύριας μελέτης. Για την ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με την αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή κατά την διάρκεια της παρακολούθησης λαμβάνονταν δεδομένα από την ΑΠ ιατρείου των δύο τελευταίων επισκέψεων αρκεί η πρώτη από τις δύο να απείχε χρονικά από την αρχική επίσκεψη τουλάχιστον 12 μήνες, ενώ οι δύο τελευταίες να μην απείχαν μεταξύ τους παραπάνω από 6 μήνες και κατά το μεσοδιάστημα των δύο τελευταίων επισκέψεων ο ασθενής να βρισκόταν σε σταθερή αντιυπερτασική αγωγή. Στη βάση δεδομένων ως ΑΠ ιατρείου παρακολούθησης καταγραφόμενα ο μέσος όρος της ΑΠ ιατρείου των δύο αυτών επισκέψεων.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή και το Συμβούλιο Δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών « Ιπποκράτειο» και διεξήχθη σύμφωνα με τις Αρχές της Διακήρυξης του Helsinki. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν το

έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους, αφού πρώτα ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και τις διαδικασίες που θα ακολουθηθούν.

#### **2.2.4 Ορισμοί**

##### ***Φαινότυποι Ανθεκτικής Υπέρτασης***

Ως ρυθμισμένη ΑΠ ορίστηκε η συστολική ΑΠ ιατρείου  $< 140$  mmHg και η διαστολική ΑΠ ιατρείου  $< 90$  mmHg ενώ ως αρρυθμιστη ΑΠ ορίστηκε η συστολική ΑΠ ιατρείου  $\geq 140$  mmHg και/ή διαστολική ΑΠ ιατρείου  $\geq 90$  mmHg.

Η RH ορίστηκε σύμφωνα με την επιστημονική έκθεση της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας του 2008 ως η αρρυθμιστη ΑΠ παρά τη σύγχρονη χορήγηση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στις μέγιστες ανεκτές δόσεις συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού ή ως η ρυθμισμένη ΑΠ με τη χρήση 4 ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>29</sup>. Οι ασθενείς με τιμές ΑΠ ιατρείου  $\geq 140$  mmHg συστολική και/ή  $\geq 90$  mmHg διαστολική (αρρυθμιστη ΑΠ) και χρήση λιγότερων από τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων εκπροσωπούσαν τον πληθυσμό των μη ανθεκτικών αρρυθμιστων υπερτασικών.

Σύμφωνα με την επιστημονική έκθεση της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας του 2008 ο ορισμός της RH χαρακτηρίζεται από ένα στιγμιότυπο χαρακτήρα, θεωρώντας εμμέσως την αντίσταση στη θεραπεία ένα σταθερό και όχι δυναμικό φαινόμενο<sup>29, 184</sup>. Στην προσπάθεια μας να χειριστούμε αυτή την αδυναμία του κλασσικού ορισμού εισαγάγουμε τέσσερις νέους φαινότυπους ΑΥ ανάλογα με την παρουσία ή απουσία αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή σε δύο διαφορετικά στιγμιότυπα τα οποία απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον ένα χρόνο (Πίνακας 4):

- i. Μη ανθεκτικοί: ασθενείς χωρίς RH τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της παρακολούθησης.
- ii. Αποδραμούντες ανθεκτικοί: ασθενείς με RH στην αρχή της παρακολούθησης και χωρίς RH στο τέλος της παρακολούθησης.
- iii. Νέοι ανθεκτικοί: ασθενείς χωρίς RH στην αρχή της παρακολούθησης και με RH στο τέλος της παρακολούθησης.
- iv. Εμμένοντες ανθεκτικοί: ασθενείς με RH τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της παρακολούθησης.

	<b>Αρχή παρακολούθησης</b>	<b>Τέλος παρακολούθησης</b>
<b>Μη ανθεκτικοί</b>	RH (-)	RH (-)
<b>Αποδραμούντες ανθεκτικοί</b>	RH (+)	RH (-)
<b>Νέοι ανθεκτικοί</b>	RH (-)	RH (+)
<b>Εμμένοντες ανθεκτικοί</b>	RH (+)	RH (+)

*Πίνακας 4.* Φαινότυποι Ανθεκτικής Υπέρτασης ανάλογα με την παρουσία της στην αρχή και στο τέλος της παρακολούθησης. RH: Ανθεκτική Υπέρταση.

### ***Καταληκτικά σημεία***

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η καρδιαγγειακή νοσηρότητα οριζόμενη ως το σύμπλοκο καταληκτικό σημείο της εκδήλωσης Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) ή Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ). Η ΣΝ ορίστηκε ως η εκδήλωση Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (ΕΜ), ή η ανάδειξη σημαντικής στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας σε διαγνωστικό καθετηριασμό (στεφανιογραφία) ή η ανάγκη για επαναιμάτωση του στεφανιαίου δικτύου (αγγειοπλαστική στεφανιαίας αρτηρίας ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Το ΑΕΕ ορίστηκε ως η ταχεία εισβολή νέου νευρολογικού ελλείμματος διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών, εκτός και αν ο ασθενής κατέληγε εντός 24 ωρών, και η συνοδός τεκμηρίωση εγκεφαλικής βλάβης με απεικόνιση εγκεφάλου (αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία). Η καταγραφή των εκβάσεων στηρίχθηκε στην ανασκόπηση επίσημων ιατρικών εγγράφων (εξιτήρια από νοσοκομεία, πορίσματα διαγνωστικών εξετάσεων, ιατρικές γνωματεύσεις) που προσκομίζονταν από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης στους ιατρούς της Μονάδας Υπέρτασης. Ασαφείς διαγνώσεις που αναφέρονταν από τους ασθενείς, όπως σιωπηλό έμφραγμα, στηθάγχη ή παροδική εγκεφαλική ισχαιμία, δεν καταγράφονταν ως καρδιαγγειακά συμβάντα. Μόλις οι ασθενείς εκδήλωναν το καταληκτικό σημείο εξέρχονταν από τη μελέτη, ενώ σε περίπτωση πολλαπλών εκβάσεων ανάμεσα στους χρόνους παρακολούθησης ως χρόνος μέχρι το συμβάν θεωρούταν ο χρόνος για την εκδήλωση της πρώτης έκβασης.

### **2.3. Στατιστική Ανάλυση**

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος PASW, version 18.0 (SPSS Inc; Chicago, IL) και STATA Intercooled

9 (STATA Corp LP, College Station, Texas) ενώ για την ανάλυση ισχύος χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό PS, Version 3.0.43 (Vanderbilt University).

Ο έλεγχος κανονικής κατανομής εκάστης μεταβλητής έγινε τόσο με στατιστική μέθοδο (test Kolmogorov-Smirnov) όσο και με γραφήματα (ιστογράμματα, P-P plots, Q-Q plots). Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται με Μέσους Όρους (Τυπική Απόκλιση), ενώ οι υπόλοιπες με Διαμέσους και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ( $Q_1 - Q_3$ ). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίστηκε ως  $p\text{-value} < 0.05$  εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά. Η Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών ανάμεσα στους τέσσερις φαινοτύπους της RH. Για την προσαρμογή της αυξημένης πιθανότητας σφάλματος τύπου I λόγω πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση Bonferroni<sup>185</sup> θέτοντας το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για την παραπάνω ανάλυση στο  $p\text{-value} < 0.008$  ( σύγκριση μέσων μεταξύ τεσσάρων ομάδων οδηγεί σε έναν 4x4 πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης και ο αριθμός των συγκρίσεων είναι  $n=6$ , άρα για σφάλμα τύπου I ορισμένο στο επίπεδο  $\alpha=0.05$  η επιτρεπτή πιθανότητα σφάλματος τύπου I με τη διόρθωση Bonferroni υπολογίζεται στο  $\alpha/n = 0.05/6 = 0.008$ ). Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών έγινε με το στατιστικό τεστ  $\chi^2$  και την εφαρμογή εκ των υστέρων (post-hoc) ελέγχων όπου αυτό ήταν απαραίτητο.

Για την διερεύνηση ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για εμφάνιση και επιμονή της RH κατά το χρόνο παρακολούθησης εφαρμόστηκε μοντέλο πολυωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης ορίζοντας ως ομάδα αναφοράς τους μη ανθεκτικούς. Οι μεταβλητές που συμπεριελήφθησαν στο μοντέλο ήσαν οι ακόλουθες: ηλικία, φύλλο, BMI, περίμετρος μέσης, κάπνισμα, ΣΔ, Δυσλιπιδαιμία, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, OSA, διάρκεια ΑΥ, συστολική ΑΠ ιατρείου, διαστολική ΑΠ

ιατρείου, ΚΣ, ΥΑΚ και eGFR. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τους λόγους αναλογιών (odds ratios) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους.

Η εκτίμηση των συναρτήσεων επιβίωσης (ελεύθεροι συμβάντων) για τους τέσσερις φαινοτύπους RH έγινε με τη χρήση της μεθόδου Kaplan – Meier και η σύγκρισή τους με την εφαρμογή του στατιστικού test log – rank. Για τον παραπάνω έλεγχο εξαιρέθηκαν από την ανάλυση οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου κατά την έναρξη της παρακολούθησης, καθώς δεν αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη, ενώ χρησιμοποιήθηκε ο χρόνος μέχρι το πρώτο συμβάν για ασθενείς με πολλαπλές εκβάσεις. Πολυπαραγοντικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων (Cox regression) χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της ανεξάρτητης προγνωστικής αξίας των φαινοτύπων της RH για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Οι μεταβλητές που συμμετείχαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ήταν καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και πιο συγκεκριμένα: η ηλικία, το ανδρικό φύλλο, το BMI, η περίμετρος μέσης, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, η OSA, η ΥΑΚ και το eGFR. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τους λόγους κινδύνου (Hazard Ratios) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους. Για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν οι ασθενείς που είχαν πλήρη δεδομένα (complete case analysis) καθώς οι ελλείπουσες τιμές που υπήρχαν για την ΥΑΚ και το eGFR δεν υπερέβαιναν το 5% του συνόλου του πληθυσμού.

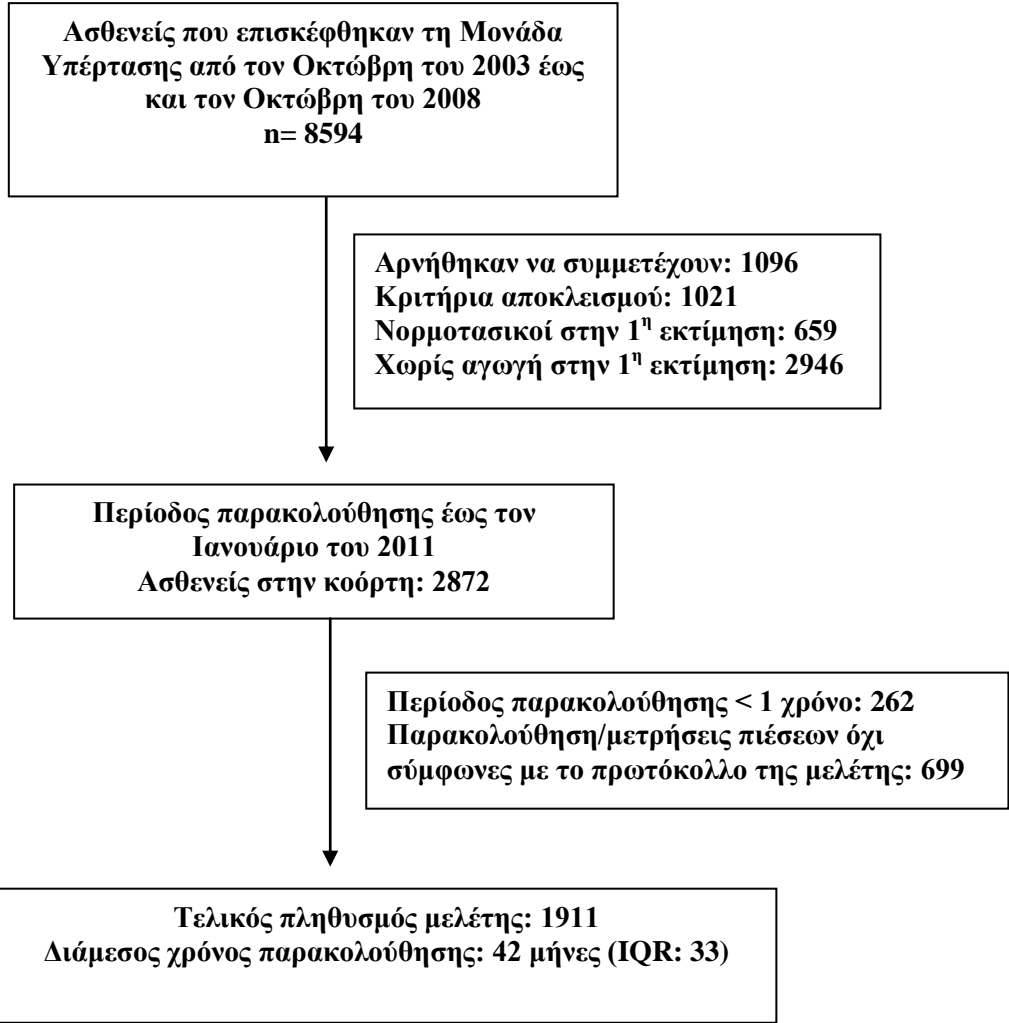


### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

#### **3.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά**

##### **3.1.1 Περιγραφή πληθυσμού – Ροή της μελέτης**

Στον προβλεπόμενο χρόνο ένταξης στη μελέτη εκτιμήθηκαν στη Μονάδα Υπέρτασης 8594 άτομα από τα οποία μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού και τη λήψη συγκατάθεσης εντάχθηκαν στην κοόρτη 2872 ασθενείς. Από αυτούς 262 (9%) είχαν παρακολούθηση μικρότερη από ένα χρόνο και 699 (24%) δεν είχαν παρακολούθηση σύμφωνα με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου (τουλάχιστον 2 επισκέψεις σε διάστημα 6 μηνών υπό σταθερή αντιυπερτασική αγωγή). Ο τελικός πληθυσμός της μελέτης αποτελούταν από 1911 θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς. Η ροή των ασθενών στη μελέτη παρουσιάζεται στην Εικόνα 3 ενώ τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού της μελέτης στην αρχή της παρακολούθησης στον Πίνακα 5. Η μέση ηλικία του πληθυσμού ήταν 59.2 (11) έτη στην έναρξη της παρακολούθησης, 941 (49%) ήσαν άνδρες, 469 (25%) καπνιστές, 328 (17%) διαβητικοί, ήσαν κατά μέσο όρο υπέρβαροι [BMI = 28.3 (4.2)], έφεραν τη διάγνωση της ΑΥ για διάμεσο χρόνο 5 (9) ετών υπό αγωγή με 2.1 (1.03) φάρμακα και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 42 μήνες (33).

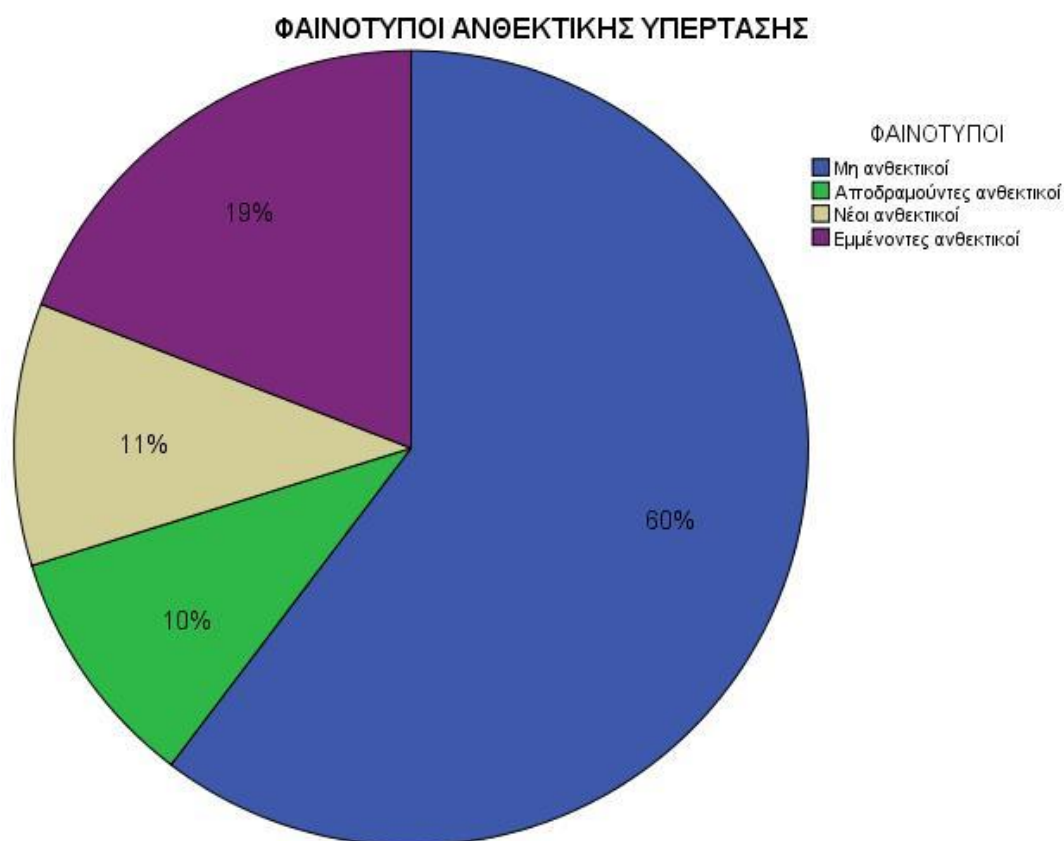


*Εικόνα 3.* Σχεδιάγραμμα ροής των ασθενών στη μελέτη και τελικός πληθυσμός.

### 3.1.2 Διαμόρφωση ομάδων και χαρακτηριστικά ανάλογα με το φαινότυπο της RH

Ανάλογα με την παρουσία ή όχι της RH στην αρχή και στο τέλος της παρακολούθησης οι ασθενείς της μελέτης κατατάχθηκαν στους φαινοτύπους RH ως εξής (Εικόνα 4):

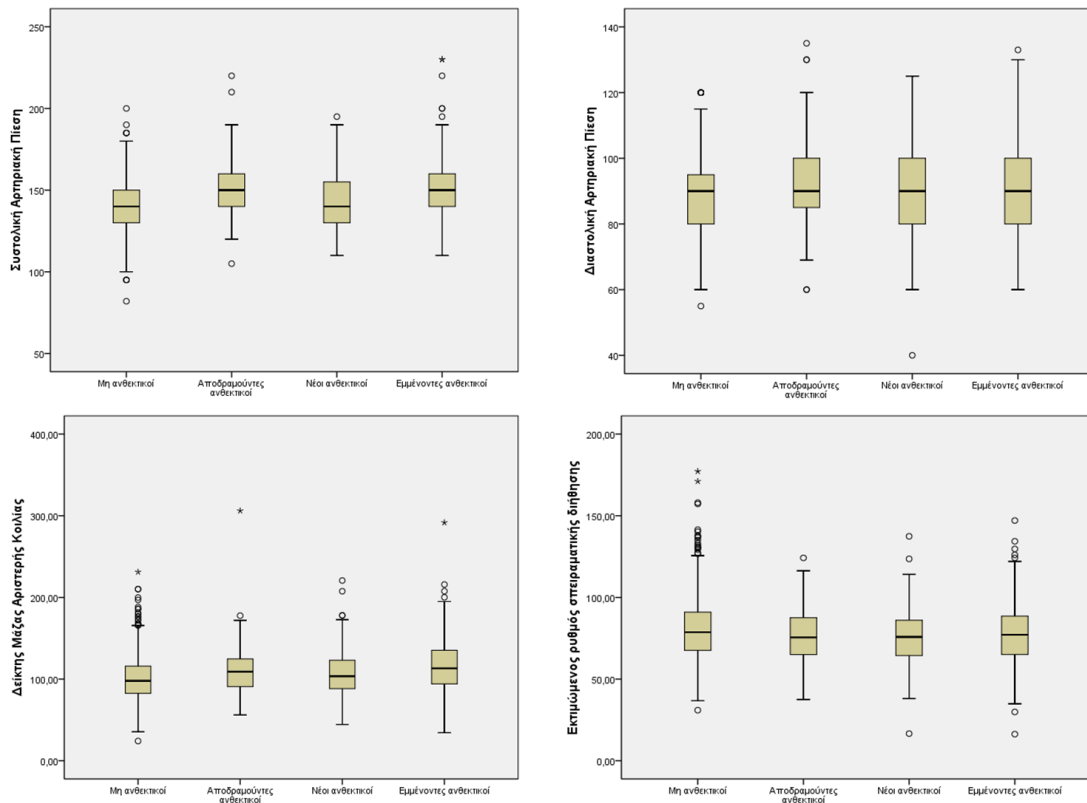
- i. Μη ανθεκτικοί: 1153 ασθενείς (60%)
- ii. Αποδραμούντες ανθεκτικοί: 189 ασθενείς (10%)
- iii. Νέοι ανθεκτικοί: 204 ασθενείς (11%)
- iv. Εμμένοντες ανθεκτικοί: 365 ασθενείς (19%)



**Εικόνα 4.** Ταξινόμηση του πληθυσμού στους φαινοτύπους της ανθεκτικής υπέρτασης ανάλογα με την παρουσία της στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης.

Τα κλινικά, αιμοδυναμικά και εργαστηριακά δεδομένα του συνόλου του πληθυσμού και ανά φαινότυπο RH παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Ενδεικτικά, αναφέρουμε ότι οι ομάδες διέφεραν μεταξύ τους στατιστικά σημαντικά στην ηλικία ( $p < 0.001$ ), σε σωματομετρικούς και εργαστηριακούς μεταβολικούς δείκτες όπως ο BMI ( $p < 0.001$ ), η περίμετρος μέσης ( $p < 0.001$ ) και ο ΣΔ ( $p < 0.001$ ) ή τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ( $p < 0.001$ ) και σε δείκτες που τις διαφοροποιούν ως προς τη θέση τους στο συνεχές της καρδιαγγειακής νόσου όπως το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ( $p < 0.001$ ) ή η παρουσία υποκλινικών βλαβών σε όργανα στόχους όπως προκύπτει από το ΔΜΑΚ ( $p < 0.001$ ) ή το ποσοστό ΥΑΚ ( $p < 0.001$ ) και το eGFR ( $p < 0.001$ ). Αναμενόμενα, βάση ορισμού, οι ομάδες διέφεραν στον μέσο αριθμό αντιυπερτασικών φαρμάκων ( $p < 0.001$ ) ενώ επιπρόσθετα διέφεραν στη διάρκεια του ιστορικού ΑΥ ( $p < 0.001$ ) και στο συστολικό και διαστολικό αιμοδυναμικό φορτίο (Συστολική ΑΠ και διαστολική ΑΠ) ( $p < 0.001$  και για τα δύο) (Εικόνα 5). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας της εμμένουσας RH σε σχέση με την ομάδα της μη RH ήταν μεγαλύτερης ηλικίας ( $p < 0.001$ ), με δυσμενέστερα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (BMI, περίμετρος μέσης) ( $p < 0.001$  και για τα δύο) και δυσμενέστερο μεταβολικό προφίλ (ΣΔ, γλυκόζη νηστείας) ( $p < 0.001$  και για τα δύο), ενώ παράλληλα ήταν υψηλότερου κινδύνου ασθενείς με συχνότερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ( $p < 0.001$ ) ή υποκλινικών βλαβών στα όργανα στόχους (ΔΜΑΚ, ΥΑΚ, eGFR) ( $p < 0.001$  για όλα).

Στο τέλος της παρακολούθησης οι ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά τα αιμοδυναμικά τους χαρακτηριστικά, γεγονός αναμενόμενο βάση του ορισμού (Πίνακας 6). Ωστόσο, το σύνολο του πληθυσμού παρουσιάζει μείωση της Συστολικής / Διαστολικής ΑΠ κατά 9 (19) / 8 (12) mmHg, ( $p < 0.001$ , paired t-test) μετά την παρακολούθησή τους στη Μονάδα Υπέρτασης. Αξιοσημείωτο είναι ότι ανάλογη μείωση παρατηρείται και στην ομάδα της εμμένουσας RH όπου η



**Εικόνα 5.** Θηκογράμματα της Συστολικής και Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης και των υποκλινικών βλαβών στα όργανα στόχους για τους φαινοτύπους της Ανθεκτικής Υπέρτασης στην αρχή της παρακολούθησης.

Συστολική/Διαστολική ΑΠ μειώνονται κατά 10 (21) / 9 (13) mmHg αντίστοιχα, ( $p < 0.001$ , paired t-test) (Εικόνα 6). Σημειώνεται το χαμηλό ποσοστό χρήσης αντιαλδοστερονικών φαρμάκων στην αρχή της παρακολούθησης ακόμα και στην ομάδα με εμμένουσα RH (5.8%). Πρέπει ωστόσο να σχολιαστεί ότι η περίοδος ένταξης του πληθυσμού στη μελέτη προηγείται των μελετών που σταδιακά άρχισαν να αναδεικνύουν τα αντιαλδοστερονικά και ιδιαίτερα τη σπιρονολακτόνη ως ιδιαίτερα αποτελεσματικά φάρμακα στην RH, ειδικότερα όταν επιπροστίθεται στην υπάρχουσα αγωγή<sup>186</sup>. Παρόλα αυτά μετά την έναρξη της παρακολούθησης των

**Πίνακας 5.** Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού ανά φαινότυπο RH στην αρχή της παρακολούθησης.

Μεταβλητές	Σύνολο n=1911	Ποτέ RH n=1153	Αποδραμούσα RH n=189	Νέα RH n=204	Εμμένουσα RH n=365	Overall p
Ηλικία, έτη	59.2±11.0	57.8±11.1§‡	61.8±9.8*	59.5±11.7	61.9±10.2*	<0.001
Ανδρικό φύλο, n (%)	941 (49)	540 (47)‡	88 (47)	105 (56)	208 (57)*	0.006
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.3±4.2	27.7±3.9†‡	28.7±4.4	28.8±4.4*	29.5±4.6*	<0.001
Περίμετρος μέσης, cm	96.7±11.7	94.9±11.3†‡	97.6±10.5	98.7±10.9*	100.8±12.6*	<0.001
Κάπνισμα, n (%)	469 (25)	303 (26)§	33 (18)*	57 (28)	76 (21)	0.01
ΣΔ, n (%)	328 (17)	151 (13)†‡	34 (18)	47 (23)*	96 (26)*	<0.001
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	1070 (56)	665 (58)	93 (49)	113 (55)	199 (55)	0.157
OSA, n (%)	82 (4.3)	45 (4)	7 (4)	12 (6)	18 (5)	0.531
Ιστορικό ΚΑΝ, n (%)	196 (10)	91 (8)*	20 (11)	28 (14)	57 (16)*	<0.001
Διάρκεια ΑΥ, έτη	5.0 (1-10)	3.0 (1-8)§†‡	7.6 (4-13)*‡	7.0 (4-12)*‡	10 (5-25)*§†	<0.001

ΣΑΠ, mmHg	142.7±17.7	138.7±16.5§†‡	149.8±15.8*†	143.3±17.1*§‡	151.3±18.6*†	<0.001
ΔΑΠ, mmHg	88.5±11.6	87.4±10.9§‡	91.2±11.6*	88.3±11.8	90.7±13.1*	<0.001
ΚΣ, min <sup>-1</sup>	73.7±10.6	73.7±10.3	74.5±11.5	74.2±10.9	73.1±11.0	0.411
Αριθμός φαρμάκων	2.16±1.03	1.58±0.62§†‡	3.14±0.35*†‡	1.97±0.59*§‡	3.62±0.62*§†	<0.001
ACEI/ARB/DRI, n (%)	1623 (85)	922 (80)§‡	181 (96)*†	158 (78)§‡	362 (99)*†	<0.001
CCB, n (%)	955 (50)	371 (32)§†‡	148 (78)*†‡	113 (55)*§‡	323 (89)*§†	<0.001
Διουρητικά, n (%)	831 (44)	261 (23)§†‡	170 (90)*†	67 (33)*§‡	333 (91)*†	<0.001
β - αναστολείς, n (%)	602 (32)	244 (21)§‡	76 (40)*†‡	54 (27)§‡	228 (63)*§†	<0.001
Αντιαλδοστερονικά, n (%)	28 (1.5)	4 (0.3)‡	2 (1.1)‡	1 (0.5)‡	21 (5.8)*§†	<0.001
Λοιπά φάρμακα, n (%)	60 (3.1)	10 (0.9)§‡	11 (5.8)*‡	3 (1.5)‡	36 (9.9)*§†	<0.001
ΔΜΑΚ <sub>BSA</sub> , gr/m <sup>2</sup>	105.5±27.9	100.8±25.4§†‡	110.4±28.5*	107.8±28.2*‡	116.2±31.4*†	<0.001
ΥΑΚ, n (%)	520 (27.2)	241 (22)§†‡	64 (35)*	61 (31)*‡	154 (44)*†	<0.001
Αιματοκρίτης, %	42.2±3.75	42.2±3.8	42.1±3.3	41.7±4.1	42.4±3.7	0.208

Γλυκόζη, mg/dl	102.5±22.17	100.0±19.7‡	102.1±16.0‡	104.7±19.5	109.5±30.5*§	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	78.6±17.9	80.3±18.2§†‡	75.8±16.7*	75.7±16.7*	76.4±17.9*	<0.001
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	212.5±38.2	213.9±37.5	211.8±40.1	210.8±39.0	209.2±38.7	0.190

---

ACEI: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, ARB:Αποκλειστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης, BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος, BSA: Επιφάνεια σώματος, CCB: Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, DRI:Άμεσοι αναστολείς της ρενίνης, eGFR:εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, OSA: Αποφρακτική Υπνική Άπνοια, RH: Ανθεκτική Υπέρταση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΑΚ:Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας, ΚΑΝ:καρδιαγγειακή νόσος, ΚΣ: Καρδιακή Συχνότητα, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης.

\*p<0.008 (p<0.05 για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με ποτέ RH,

§p<0.008 (p<0.05 για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με αποδραμούσα RH,

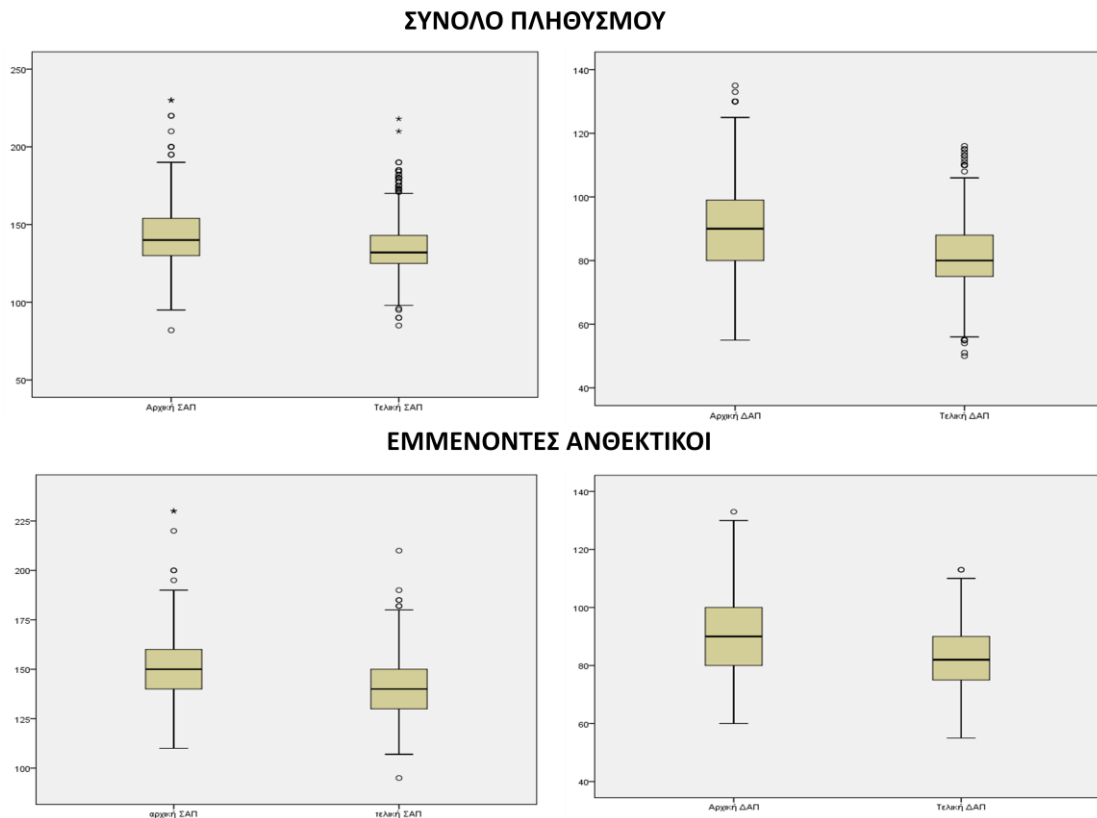
†p<0.008 (p<0.05 για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με νέα RH,

‡p<0.008 (p<0.05 για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με εμμένουσα RH.

---



ασθενών αυτών στη Μονάδα Υπέρτασης παρατηρείται στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού χρήσης αντιαλδοστερονικών που στο τέλος της παρακολούθησης για την ομάδα της εμμένουσας RH ανέρχεται στο 12.3% ( $p < 0.001$ ).



**Εικόνα 6.** Θηκογράμματα Συστολικής και Διατολικής Αρτηριακής Πίεσης για το σύνολο του πληθυσμού και την ομάδα της εμμένουσας ανθεκτικής υπέρτασης στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης. ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση.

**Πίνακας 6.** Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή για το σύνολο του πληθυσμού και τους φαινοτύπους της RH στο τέλος της παρακολούθησης.

Μεταβλητές	Σύνολο n=1911	Ποτέ RH n=1153	Αποδραμούσα RH n=189	Νέα RH n=204	Εμμένουσα RH n=365	p
ΣΑΠ, mmHg	134.2±15.5	131.1±13.9 <sup>†‡</sup>	130.2±13.8 <sup>†‡</sup>	141.7±14.6 <sup>*§</sup>	141.9±17.3 <sup>*§</sup>	<0.001
ΔΑΠ, mmHg	81.0±10.1	80.5±9.3 <sup>†</sup>	78.6±10.1 <sup>†‡</sup>	84.3±10.5 <sup>*§</sup>	82.0±11.3 <sup>§</sup>	<0.001
ΚΣ, bpm	71.9±10.7	72.6±10.7 <sup>‡</sup>	71.9±11.2	71.7±10.7	70.1±10.2 <sup>*</sup>	<0.001
Αριθμός φαρμάκων, n(%)	2.41±1.15	1.74±0.76 <sup>§†‡</sup>	2.51±0.67 <sup>*†‡</sup>	3.51±0.61 <sup>*§‡</sup>	3.85±0.69 <sup>*§†</sup>	<0.001
ACE/ARB/DRI, n (%)	1644 (86)	926 (80) <sup>†‡</sup>	163 (86) <sup>†‡</sup>	196 (96) <sup>*§</sup>	359 (98) <sup>*§</sup>	<0.001
CCB, n (%)	1058 (55)	432 (37) <sup>§†‡</sup>	122 (65) <sup>*†‡</sup>	174 (85) <sup>*§</sup>	330 (90) <sup>*§</sup>	<0.001
Διουρητικά, n (%)	989 (52)	352(31) <sup>§†‡</sup>	119(63) <sup>*†‡</sup>	177(87) <sup>*§</sup>	341(93) <sup>*§</sup>	<0.001
β-αναστολείς, n (%)	704 (37)	272 (24) <sup>†‡</sup>	61 (32) <sup>†‡</sup>	115 (56) <sup>*§‡</sup>	256 (70) <sup>*§†</sup>	<0.001
Αντιαλδοστερονικά, n (%)	81 (4.2)	11 (1.0) <sup>†‡</sup>	6 (3.2) <sup>†‡</sup>	19 (9.3) <sup>*§</sup>	45 (12.3) <sup>*§</sup>	<0.001
Άλλα φάρμακα, n (%)	74 (3.9)	10 (0.9) <sup>†‡</sup>	3 (1.6) <sup>‡</sup>	10 (4.9) <sup>*‡</sup>	51 (14) <sup>*§†</sup>	<0.001

---

ACEI: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: Αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, CCB: Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, DRI: Άμεσοι αναστολείς της ρενίνης, RH: Ανθεκτική Υπέρταση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΣ: Καρδιακή Συχνότητα, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση.

\* $p < 0.008$  ( $p < 0.05$  για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με ποτέ RH,

§ $p < 0.008$  ( $p < 0.05$  για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με αποδραμούσα RH,

† $p < 0.008$  ( $p < 0.05$  για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με νέα RH,

‡ $p < 0.008$  ( $p < 0.05$  για κατηγορικές μεταβλητές) σύγκριση με εμμένουσα RH.

---

### **3.1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα**

Στην αρχή της παρακολούθησης 533 ασθενείς (28%) είχαν ρυθμισμένη ΑΠ και ως εκ τούτου 1378 ασθενείς (72%) είχαν αρρυθμιστη ΑΠ. Από τους αρρυθμιστους υπερτασικούς, 879 ασθενείς (46% του συνόλου) είχαν μη ανθεκτική αρρυθμιστη ΑΠ, δηλαδή ήταν αρρυθμιστοι με τη χρήση λιγότερων από τριών φαρμάκων, αναδεικνύοντας για ακόμη μια φορά, σε συνδυασμό με το διάμεσο χρόνο διάγνωσης της ΑΥ των 5 ετών πριν από την έναρξη της παρακολούθησης, το πρόβλημα της θεραπευτικής αδράνειας των ιατρών της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στη ρύθμιση της ΑΠ<sup>187, 188</sup>. Στην αρχή της παρακολούθησης 554 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της RH θέτοντας τον επιπολασμό της στο 29%. Από τους 554 ασθενείς με RH, 499 (90% από τους RH και 26% του συνολικού πληθυσμού) είχαν αρρυθμιστη ΑΠ και 55 ασθενείς (10% από τους RH και 2.8% του συνολικού πληθυσμού) είχαν την πίεση τους ρυθμισμένη με πάνω από τρία φάρμακα. Από τους 435 ασθενείς (23%) που έπαιρναν τρία φάρμακα οι 323 (74% αυτών, 17% του συνόλου) είχαν RH.

Στο τέλος της παρακολούθησης, σε ακολουθία με τη μείωση της μέσης συστολικής και διαστολικής ΑΠ που καταδείξαμε παραπάνω, μειώθηκαν οι ασθενείς με αρρυθμιστη υπέρταση στους 782 με μείωση του ποσοστού τους επί του συνόλου από 72% σε 41% ( $p < 0.001$ ). Εντούτοις, ο επιπολασμός της RH παρέμεινε σχετικά σταθερός καθώς 569 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της RH στο τέλος της παρακολούθησης υπολογίζοντας τον επιπολασμό της στο 29.8%. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών με ρυθμισμένη RH αυξήθηκε από το 2.8% στο 9.5% (183 ασθενείς) του συνόλου ( $p < 0.001$ ). Οι 183 αυτοί ασθενείς εκπροσωπούσαν από 133 περιπτώσεις (73%) ασθενών με RH στην αρχή της παρακολούθησης και από 50 περιπτώσεις (27%) ασθενών που εκδήλωσαν RH στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Αντιστρόφως, από τους 55 ασθενείς με ρυθμισμένη RH στην αρχή της παρακολούθησης, μόνο οι 29 (53%) παρέμειναν ρυθμισμένοι ως το τέλος της παρακολούθησης.

Εξαιρώντας τους 554 ασθενείς με RH στην αρχή της παρακολούθησης προέκυψε ο πληθυσμός σε κίνδυνο για εκδήλωση RH στη διάρκεια της παρακολούθησης. Ακολουθώντας τους 1357 αυτούς ασθενείς διαπιστώθηκαν 204 νέες περιπτώσεις RH θέτοντας την επίπτωση της RH στο 15% για το χρόνο παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, επειδή στην παρούσα μελέτη ο χρόνος παρακολούθησης δεν είναι σταθερός για κάθε υποκείμενο, λαμβάνοντας υπόψιν τα ανθρωποέτη παρακολούθησης για τον πληθυσμό σε κίνδυνο (5217 ανθρωποέτη) ο ρυθμός επίπτωσης υπολογίστηκε στο 4 / 100 ανθρωποέτη. Αντιστρόφως, ακολουθώντας τους 554 ασθενείς με RH στην αρχή της παρακολούθησης (2198 ανθρωποέτη) οι 189 δεν ικανοποιούσαν τον ορισμό της RH στο τέλος της παρακολούθησης θέτοντας την επίπτωση της αποδραμούσας RH στο 34% και το ρυθμό επίπτωσης στο 8.6 / 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης. Διαφαίνεται λοιπόν ότι ο σταθερός επιπολασμός της RH στην αρχή και στο τέλος της παρακολούθησης αποδίδεται στην ουδέτερη απόλυτη διαφορά των ασθενών με νεοεκδηλωθείσα και αποδραμούσα RH, αποκρύπτοντας το δυναμικό χαρακτήρα της αντίστασης στην αντιπερτασική αγωγή.

### **3.2. Προγνωστικοί παράγοντες φαινοτύπων ανθεκτικής υπέρτασης**

Προκειμένου να διερευνηθούν οι παράγοντες που συσχετίζονται ανεξάρτητα με τους φαινοτύπους της RH εφαρμόστηκε ένα μοντέλο πολυωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το φαινότυπο της RH που αποτελείται από

τέσσερις στάθμες όπως έχουμε περιγράψει παραπάνω. Ως στάθμη αναφοράς ορίστηκε η ομάδα που δεν εμφάνισε ποτέ RH. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που εισήχθησαν στο μοντέλο ήταν αυτές που σε κλινικό και επιδημιολογικό επίπεδο έχουν συσχετιστεί βιβλιογραφικά με την αρρυθμιστή ΑΥ και την RH. Έτσι, στο μοντέλο εντάχθηκαν δημογραφικές και σωματομετρικές μεταβλητές και πιο συγκεκριμένα η ηλικία, το φύλο, το BMI, η περίμετρος μέσης αλλά και γνωστοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το κάπνισμα, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, η OSA και η διάρκεια της υπέρτασης. Επιπρόσθετα χρησιμοποιήθηκαν αιμοδυναμικοί δείκτες όπως η συστολική, η διατολική ΑΠ και η ΚΣ και δείκτες προχωρημένης νόσου όπως το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η ΥΑΚ και το eGFR. Σημειώνεται ότι οι μονοπαραγοντικοί συντελεστές συσχέτισης των παραπάνω συνεχών μεταβλητών δεν ξεπερνούσαν το 0.71 (μεγαλύτερος ανάμεσα στο BMI και την περίμετρο μέσης, pearson  $r = 0.71$ ) και ως εκ τούτου δεν προέκυπτε πρόβλημα πολυσυγγραμικότητας.

Τα αποτελέσματα του μοντέλου της πολυωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης για την ομάδα της εκδήλωσης (νέα) RH, την ομάδα της εμμένουσας RH και την ομάδα της αποδραμούσας RH, με ομάδα αναφοράς αυτούς που δεν εκδήλωσαν ποτέ RH (μη RH) παρουσιάζονται σε πινακοποιημένη μορφή με το odds ratio, το 95% διάστημα εμπιστοσύνης, τον συντελεστή  $\beta$  και το  $p$  του Wald test στον πίνακα 7.

Πιο συγκεκριμένα από τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά ανεξάρτητη συσχέτιση με την ομάδα της εμμένουσας RH εμφανίζει η περίμετρος μέσης οδηγώντας σε αύξηση του κινδύνου ένταξης στην ομάδα της εμμένουσας RH σχέση με τη ομάδα που δεν εμφάνισε ποτέ RH κατά 2.5% περίπου για κάθε εκατοστό αύξησης της περιμέτρου μέσης. Από τους παράγοντες κινδύνου ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την ομάδα της εμμένουσας RH φαίνεται να παρουσιάζουν ο ΣΔ η παρουσία του οποίου συγκεκριμένα αυξάνει τον κίνδυνο κατά περίπου 70%,

το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου που αυξάνει τον κίνδυνο κατά 85% και το ιστορικό ΑΥ όπου για κάθε έτος διεγνωσμένης ΑΥ αυξάνει ο κίνδυνος κατά περίπου 12%. Από τους αιμοδυναμικούς δείκτες ανεξάρτητη συσχέτιση με την ομάδα της εμμένουσας RH εμφανίζει μόνο η συστολική ΑΠ όπου για κάθε mmHg αύξησής της ο κίνδυνος αυξάνει κατά περίπου 5%. Τέλος ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την ομάδα της εμμένουσας RH σε σχέση με την ομάδα που δεν εκδήλωσε ποτέ RH εμφανίζουν οι υποκλινικές βλάβες στα όργανα στόχους. Ειδικότερα, η παρουσία ΥΑΚ διπλασιάζει τον κίνδυνο ενώ για κάθε 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> αύξησης της eGFR ο κίνδυνος μειώνεται κατά 10%. Παρομοίως, με την ομάδα της νέας RH συσχετίστηκαν ανεξάρτητα η παρουσία ΣΔ, η διάρκεια της ΑΥ, η συστολική ΑΠ και ο eGFR. Ειδικότερα, η παρουσία ΣΔ αυξάνει κατά περίπου 60% τον κίνδυνο ένταξης στην ομάδα της νέας RH σε σχέση με την ομάδα που δεν εκδήλωσε ποτέ RH, ενώ για κάθε έτος γνωστής ΑΥ και για κάθε μονάδα αύξησης της συστολικής ΑΠ ιατρείου ο κίνδυνος αυξάνει κατά περίπου 8% και 2% αντίστοιχα. Με το δυσμενέστερο φαινότυπο της νέας RH σε σχέση με τη μη εκδήλωση RH συσχετίστηκε ανεξάρτητα αλλά αρνητικά και η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς 10 μονάδες αύξησης του eGFR μειώνουν τον κίνδυνο κατά περίπου 16%. Η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε επίσης και μια τάση θετικής συσχέτισης με το ιστορικό ΚΑΝ και ΥΑΚ ( $p = 0.054$  και  $p=0.051$  αντίστοιχα). Με την ομάδα της αποδραμούσας RH συσχετίστηκε ανεξάρτητα η ηλικία, όπου για κάθε έτος αύξησης ο κίνδυνος ένταξης σε αυτή την ομάδα σε σχέση με την ομάδα μη RH αυξάνει κατά 2.5%, και η διάρκεια της ΑΥ όπου για κάθε έτος γνωστής ΑΥ ο κίνδυνος αυξάνει κατά 8%. Από τους αιμοδυναμικούς παράγοντες τόσο η Συστολική όσο και η Διαστολική ΑΠ αυξάνουν τον κίνδυνο ένταξης στην ομάδα της αποδραμούσας RH σε σχέση με τη μη RH και πιο συγκεκριμένα ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 3.5% και 2% αντίστοιχα για κάθε

**Πίνακας 7.** Μοντέλο πολυωνομικής λογιστικής παλινδρόμησης για τους φαινότυπους της RH (N=1813\*\*)

Μεταβλητές	B	p	OR	95% ΔΕ	
				Κατώτερο	Ανώτερο
<b>Αποδραμούσα RH*</b>					
Ηλικία, έτη	0.025	0.014	1.025	1.005	1.41
Διάρκεια ΑΥ, έτη	0.085	<0.001	1.088	1.064	1.114
ΣΑΠ, mmHg	0.035	<0.001	1.036	1.023	1.048
ΔΑΠ, mmHg	0.021	0.038	1.02	1.001	1.04
ΥΑΚ	0.382	0.039	1.465	1.019	2.107
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.011	0.026	0.989	0.979	0.999
<b>Εκδήλωση (νέα) RH*</b>					
Σακχαρώδης Διαβήτης	0.482	0.019	1.619	1.082	2.423
Ιστορικό ΚΑΝ	0.513	0.054	1.670	0.991	2.816
Διάρκεια ΑΥ, έτη	0.075	<0.001	1.078	1.053	1.103
ΣΑΠ, mmHg	0.020	0.001	1.020	1.008	1.032
ΥΑΚ	0.352	0.051	1.422	0.998	2.025
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.018	<0.001	0.982	0.972	0.992
<b>Εμμένουσα RH*</b>					
Περίμετρος Μέσης, cm	0.026	0.014	1.026	1.005	1.048
Σακχαρώδης Διαβήτης	0.543	0.003	1.721	1.210	2.448
Ιστορικό ΚΑΝ	0.615	0.008	1.850	1.177	2.908
Διάρκεια ΑΥ, έτη	0.118	<0.001	1.125	1.103	1.147
ΣΑΠ, mmHg	0.046	<0.001	1.047	1.036	1.058



ΥΑΚ	0.709	<0.001	2.031	1.508	2.737
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.010	0.014	0.990	0.982	0.998

---

BMI: δείκτης μάζας σώματος, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, RH: ανθεκτική υπέρταση, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΚΣ: καρδιακή συχνότητα, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΥΑΚ: υπερτροφία αριστερής κοιλίας.

**Μεταβλητές στο μοντέλο:** Ηλικία, φύλο, περίμετρος μέσης, BMI, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, ιστορικό ΚΑΝ, αποφρακτική υπνική άπνοια, διάρκεια ΑΥ, ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ, ΥΑΚ, eGFR. Οι μεταβλητές αφορούν στην αρχή της παρακολούθησης.

**\*Ομάδα αναφοράς η μη RH.**

\*\*Διαφέρει από τον πληθυσμό της μελέτης λόγω ελλειπουσών τιμών (<5%) στις μεταβλητές ΥΑΚ και eGFR.

---

mmHg αύξησης τους. Τέλος και με αυτόν τον φαινότυπο συσχετίζονται η ΥΑΚ και η νεφρική λειτουργία, όπου επί παρουσίας ΥΑΚ ο κίνδυνος αυξάνει κατά 45% περίπου και για κάθε 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> αύξησης του eGFR ο κίνδυνος μειώνεται κατά 10%. Αξιοσημείωτο είναι ότι όλοι οι φαινότυποι που κάποια στιγμή στην παρακολούθηση παρουσιάζουν RH, σε σχέση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ποτέ RH, συσχετίζονται με παρόμοιες μεταβλητές, γνωστές για την συσχέτισή τους βιβλιογραφικά τόσο με την αρρυθμιστη ΑΥ όσο και με την αντίσταση στη θεραπεία. Φαίνεται λοιπόν ότι τόσο η επιμονή της RH όσο και η παρουσία της οποιαδήποτε στιγμή στη φάση της παρακολούθησης είναι αυτή που διαφοροποιεί τα χαρακτηριστικά των ομάδων.

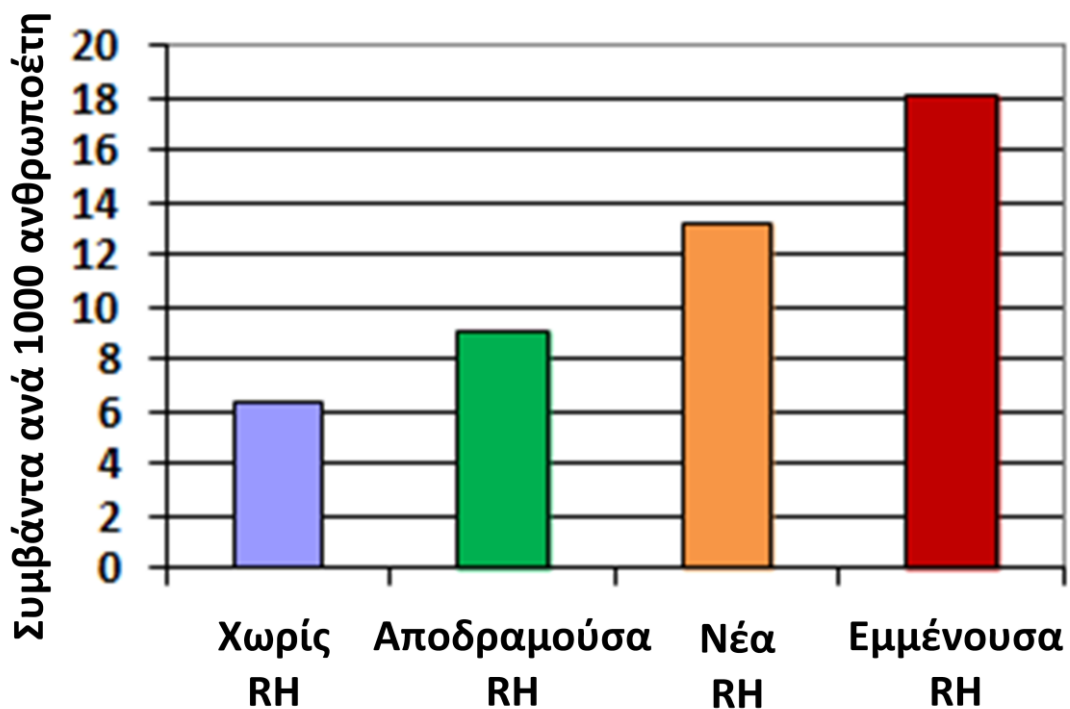
Οφείλουμε να αναφέρουμε ότι το μοντέλο χαρακτηριζόταν από καλή προσαρμογή καθώς στη σύγκριση με το μοντέλο χωρίς μεταβλητές βελτίωνε στατιστικά σημαντικά την πιθανοφάνεια ( $\chi^2=565.4$ ,  $p<0.001$ ) ενώ επιπρόσθετα

βελτιώνει την ορθή ταξινόμηση στις ομάδες σε σχέση με την τυχαία ταξινόμηση παραπάνω από 25% (υπολογιζόμενο ποσοστό τυχαίας ορθής ταξινόμησης 41.52%, υπολογιζόμενο ποσοστό ορθής ταξινόμησης από το μοντέλο 65,7%). Τέλος, το μοντέλο χαρακτηριζόταν από ικανούς βαθμούς ελευθερίας καθώς ο λόγος των υποκειμένων προς τις ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν πολύ μεγαλύτερος από 20.

### **3.3. Μελέτη επιβίωσης**

#### ***3.3.1 Ρυθμός επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβάντων***

Μετά την εξαίρεση των 196 ασθενών με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου στην αρχή της παρακολούθησης ακολουθήσαμε 1715 ασθενείς για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. Κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης επήλθαν 65 συμβάντα (9.7 περιπτώσεις / 1000 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και πιο συγκεκριμένα 16 ΑΕΕ, 13 εμφράγματα του μυοκαρδίου και 36 νέες περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου. Ο ρυθμός επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβάντων για τους διαφορετικούς φαινότυπους RH είχε μια κλιμακωτή αύξηση όπως χαρακτηριστικά παρουσιάζεται στην εικόνα 7. Ειδικότερα, ο ρυθμός επίπτωσης ήταν 6.4 / 1000 ανθρωποέτη στην ομάδα που δεν είχε ποτέ RH, 9.1 / 1000 ανθρωποέτη στην ομάδα της αποδραμούσας RH, 13.2 / 1000 ανθρωποέτη στην ομάδα που εκδήλωσε RH κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και 18.1 / 1000 ανθρωποέτη στην ομάδα της εμμένουσας RH.



*Εικόνα 7.* Επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων ανά 1000 ανθρωποέτη για τους διαφορετικούς φαινότυπους Ανθεκτικής Υπέρτασης (RH).

### 3.3.2 Μονοπαραγοντική ανάλυση

Σε μια πρώτη προσέγγιση διερευνήθηκε η ύπαρξη συσχετίσεων διαφόρων μεταβλητών με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα στο μονοπαραγοντικό επίπεδο με τη χρήση μονοπαραγοντικών μοντέλων παλινδρόμησης κατά Cox. Αναλύθηκαν 1715 ασθενείς χωρίς παρουσία καρδιαγγειακής νόσου στην αρχή της παρακολούθησης. Επιλέχθηκαν μεταβλητές με γνωστή βιβλιογραφική συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τα αποτελέσματα (Hazard Ratio, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, p - value) παρουσιάζονται στον πίνακα 8. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εκδήλωση του συμπλόκου καταληκτικού σημείου εκδήλωσης ΑΕΕ ή στεφανιαίας νό-

**Πίνακας 8.** Μονοπαραγοντικά μοντέλα επιβίωσης (Cox Regression) καρδιαγγειακής νοσηρότητας για γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην αρχή της παρακολούθησης (N=1,715 ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο στην αρχή της παρακολούθησης).

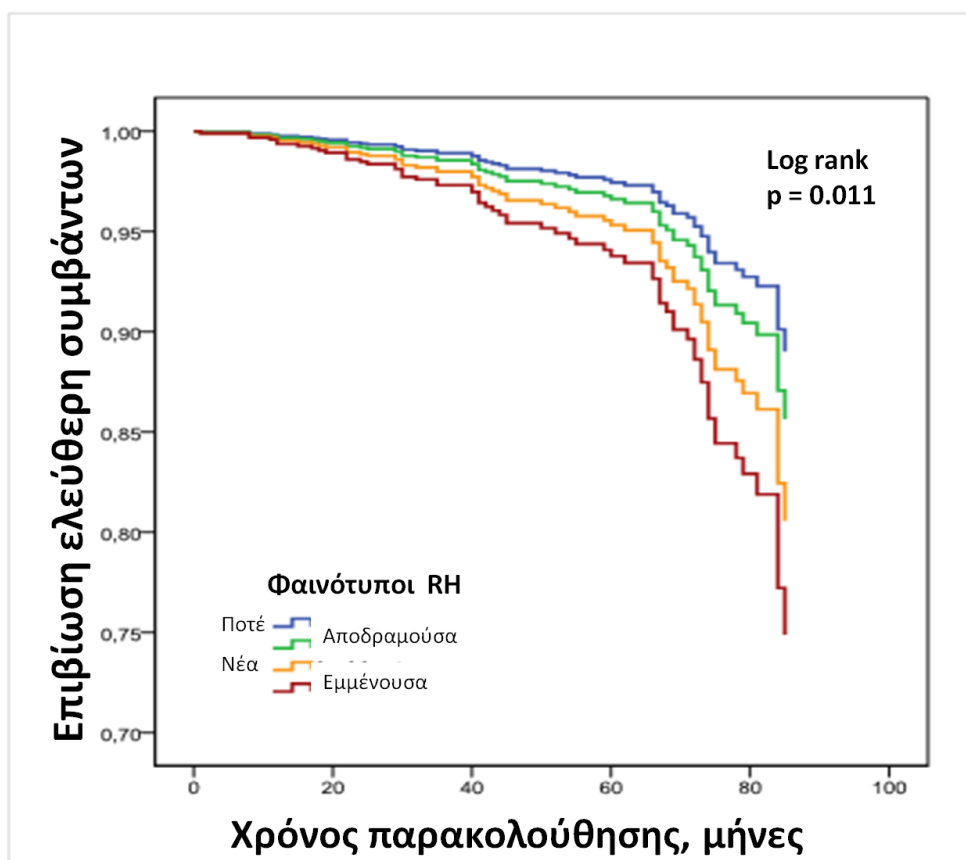
Μεταβλητή	HR (95% ΔΕ)	p-value
Ηλικία (έτη)	1.038 (1.014 , 1.064)	0.002
Φύλο (Άρρεν)	3.637 (2.069, 6.396)	<0.001
BMI	0.975 (0.918 , 1.036)	0.41
Περίμετρος μέσης	1.022 (1.002, 1.043)	0.028
Κάπνισμα	1.841 (1.111, 3.05)	0.018
Σακχαρώδης διαβήτης	2.293 (1.287, 4.087)	0.005
Δυσλιπιδαιμία	1.345 (0.826 , 2.191)	0.233
OSA	1.734 (0.696 , 4.318)	0.237
ΥΑΚ	1.991 (1.213 , 3.267)	0.006
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1.015 (1.003, 1.028)	0.013

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, OSA: Αποφρακτική υπνική άπνοια, HR: Hazard Ratio, ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΑΚ: Υπερτροφία αριστερής κοιλίας, eGFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης

σου είχαν η ηλικία, το φύλο, η περίμετρος μέσης, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η ΥΑΚ και το eGFR.

Όσον αφορά τη διερευνητική μεταβλητή ενδιαφέροντος, δηλαδή το φαινότυπο της RH, εισήχθη στο μοντέλο ως κατηγορική μεταβλητή με τέσσερις στάθμες (μη

RH, αποδραμούσα RH, νέα RH και εμμένουσα RH). Ως στάθμη αναφοράς ορίστηκε η ομάδα χωρίς RH και τα αποτελέσματα με τους λόγους στιγμιαίων κινδύνων και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης, παρουσιάζονται στον πίνακα 9 ενώ οι καμπύλες επιβίωσης (ασθενείς ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου) για κάθε φαινότυπο RH φαίνονται στην εικόνα 8. Συνολικά το μοντέλο είχε βελτιωμένη πιθανοφάνεια σε



**Εικόνα 8.** Οι ελεύθερες συμβάντων καμπύλες επιβίωσης για τους φαινότυπους της RH. Εμφανίζεται και το συνολικό log rank test για τον έλεγχο διαφορών μεταξύ των ομάδων. Από την εφαρμογή του μονοπαραγοντικού μοντέλου αναλογικών κινδύνων η ομάδα της εμμένουσας RH εμφανίζει στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε σχέση με την ομάδα χωρίς RH. RH: ανθεκτική υπέρταση.

σχέση με το μοντέλο χωρίς μεταβλητές (likelihood ratio  $\chi^2$  (3): 10.25,  $p=0.017$ ). Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον πίνακα 9 διαπιστώνουμε ότι, στο μονοπαραγοντικό επίπεδο, η ομάδα της εμμένουσας RH είχε περίπου 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε σχέση με την ομάδα χωρίς RH (HR = 2.485,  $p=0.002$ ). Προχωρήσαμε σε έλεγχο για τη σύγκριση των λόγων κινδύνου μεταξύ των ομάδων, πλην της στάθμης αναφοράς, με εφαρμογή του Wald test ο οποίος δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των υπολοίπων ομάδων (Ho:  $HR_{\text{αποδραμούσας RH}} = HR_{\text{νέας RH}}$   $p=0.522$ , Ho:  $HR_{\text{αποδραμούσας RH}} = HR_{\text{εμμένουσας RH}}$   $p=0.174$ , Ho:  $HR_{\text{νέας RH}} = HR_{\text{εμμένουσας RH}}$   $p=0.442$ ).

### **3.3.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση**

Προκειμένου να ελέγξουμε για ανεξάρτητη συσχέτιση των φαινοτύπων της RH με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα προχωρήσαμε σε πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο συμμετείχαν τόσο οι μεταβλητές που στη μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξαν συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα όσο και διαχρονικά βιβλιογραφικά καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες καρδιαγγεικού κινδύνου. Οι μεταβλητές που τελικά εισήχθησαν στο μοντέλο ήταν η ηλικία των ασθενών στην αρχή της παρακολούθησης, το φύλο τους, ο BMI, η περιμετρος μέσης, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, η OSA, η LVH, ο eGFR και ο φαινότυπος της RH, που αποτελούσε και τη διερευνητική μεταβλητή ενδιαφέροντος, ως κατηγορική μεταβλητή με τέσσερις στάθμες και επίπεδο αναφοράς την ομάδα που δεν είχε ποτέ RH. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 9. Διαπιστώνουμε ότι ο φαινότυπος της

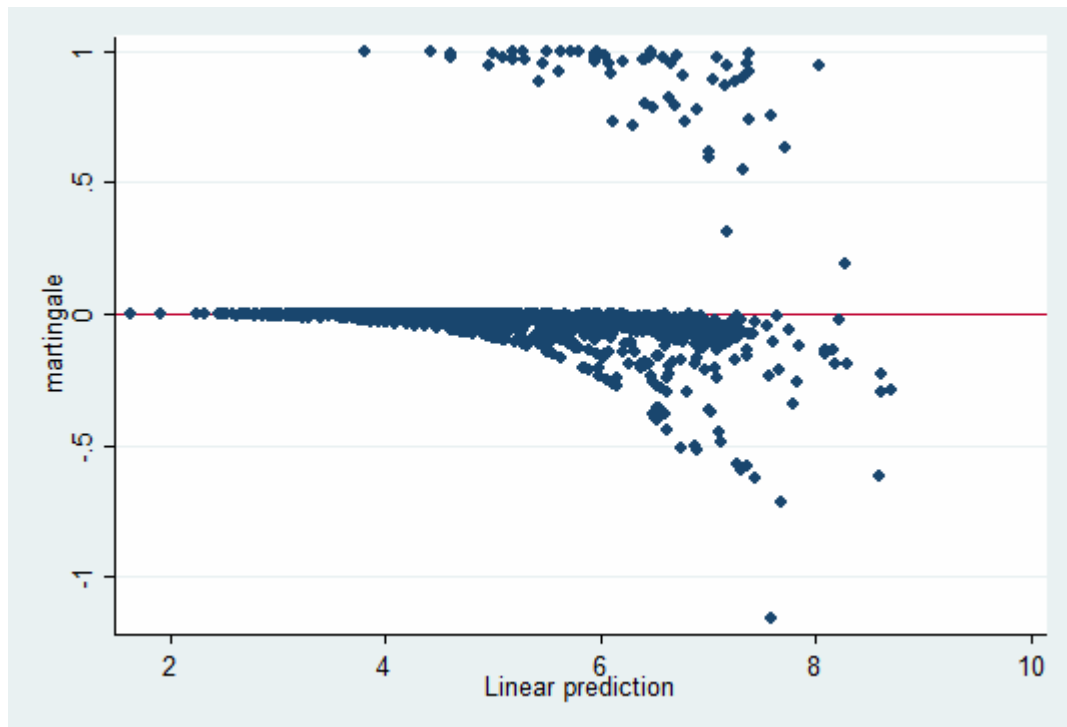
**Πίνακας 9.** Μοντέλα επιβίωσης (Cox regression) για τους φαινότυπους της RH και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα (N=1715 ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο στην αρχή της παρακολούθησης).

Φαινότυπος	B	P	HR	95% ΔΕ	
				Κατώτερο	Ανώτερο
<b>Μοντέλο 1: Μονοπαραγοντικό</b>					
Χωρίς RH	Στάθμη αναφοράς				
Αποδραμούσα RH	0.287	0.527	1.332	0.548	3.239
Νέα RH	0.619	0.097	1.856	0.894	3.855
Εμμένουσα RH	0.910	0.002	2.485	1.416	4.362
<b>Μοντέλο 2. Πολυπαραγοντικό</b>					
Χωρίς RH	Στάθμη αναφοράς				
Αποδραμούσα RH	0.346	0.457	1.414	0.568	3.523
Νέα RH	0.236	0.555	1.266	0.578	2.774
Εμμένουσα RH	0.795	0.010	2.215	1.212	4.049
Στατιστικά σημαντικές μεταβλητές στο μοντέλο 2: ηλικία (έτη, HR: 1.05), ανδρικό φύλο (HR: 2.98), κάπνισμα (HR: 2.31), σακχαρώδης διαβήτης (HR: 1.83), υπερτροφία αριστερής κοιλίας (HR: 1.86), εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ( ml/min/1.73m <sup>2</sup> , HR: 1.02).					
HR: Hazard Ratio, RH: ανθεκτική υπέρταση					

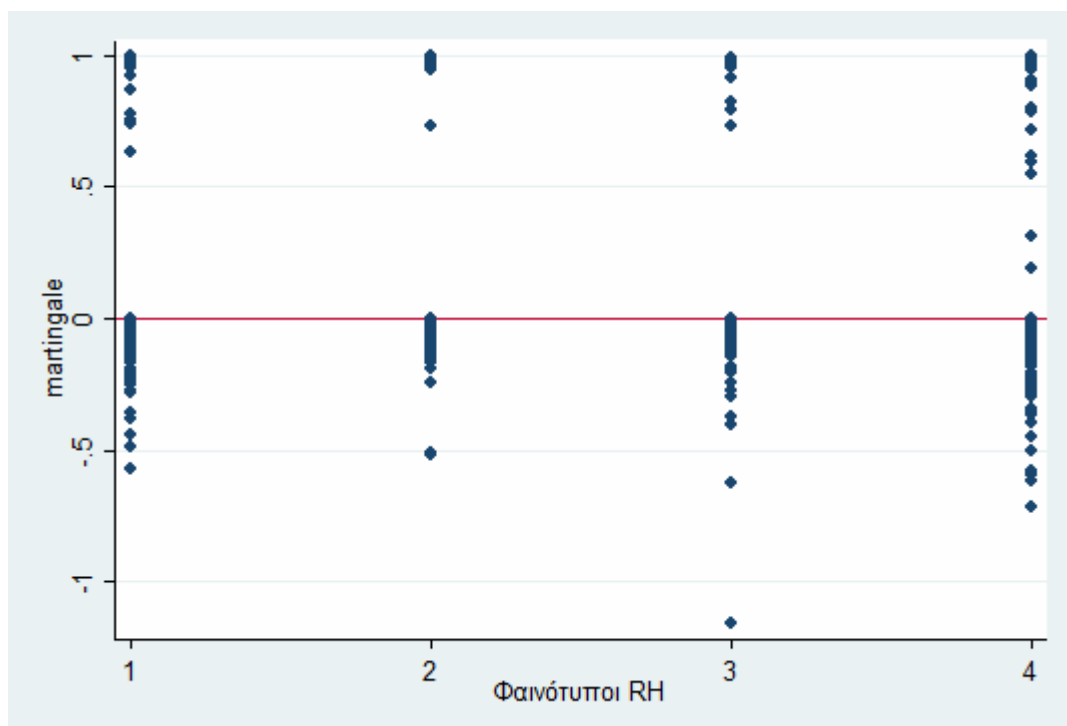
εμμένουσας RH διατηρεί την συσχέτισή του με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ και ΣΝ και αφού λάβουμε υπόψη μας την επίδραση γνωστών και ισχυρών παραγόντων κινδύνου όπως ο ΣΔ, το κάπνισμα και η ΥΑΚ. Πιο συγκεκριμένα εκτιμάται ότι η ομάδα της εμμένουσας RH διατρέχει περίπου διπλάσιο κίνδυνο ( $HR= 2.215$ ,  $p=0.01$ ) σε σχέση με την ομάδα χωρίς RH για την εκδήλωση του σύμπλοκου καταληκτικού σημείου και αφού έχουν σταθμιστεί ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI, την περίμετρο μέσης, το κάπνισμα, το ΣΔ, τη δυσλιπιδαιμία, την OSA, την ΥΑΚ και το eGFR. Οι ομάδες με νέα RH ή αποδρμούσα RH δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από την ομάδα που δεν εκδήλωσε ποτέ RH.

Όσον αφορά τον έλεγχο καλής προσαρμογής του μοντέλου, πέρα από το Likelihood ratio test του μοντέλου έναντι του μοντέλου χωρίς μεταβλητές (LRtest:74.97,  $p < 0.001$ ), προχωρήσαμε στον έλεγχο των καταλοίπων του μοντέλου. Αρχικά υπολογίσαμε τα martingale κατάλοιπα και ελέγξαμε τα διαγράμματά τους έναντι του λογαρίθμου του προβλεπόμενου Hazard Ratio και των μεταβλητών. Ενδεικτικά παρουσιάζουμε τα διαγράμματα έναντι του λογαρίθμου του προβλεπόμενου Hazard Ratio και των φαινοτύπων της RH (Εικόνες 9 και 10). Παρατηρούμε ότι τα κατάλοιπα κινούνται σχετικά συμμετρικά γύρω από το 0 χωρίς μεγάλες αποκλίσεις από τη γραμμή  $y=0$ . Προς την ίδια κατεύθυνση παρατηρούμε ότι ελάχιστα κατάλοιπα Deviance αποκλίνουν περισσότερο από +3 (εικόνα 11). Τέλος, υπέρ της καλής προσαρμογής του μοντέλου είναι το γεγονός ότι το διάγραμμα  $\log(-\log)$  των υπολογιζόμενων εκτιμήσεων με ψευδοχρόνο αποτυχίας τα Cox Snell κατάλοιπα έναντι του λογαρίθμου των Cox Snell καταλοίπων σχηματίζουν ευθεία γραμμή (εικόνα 12).

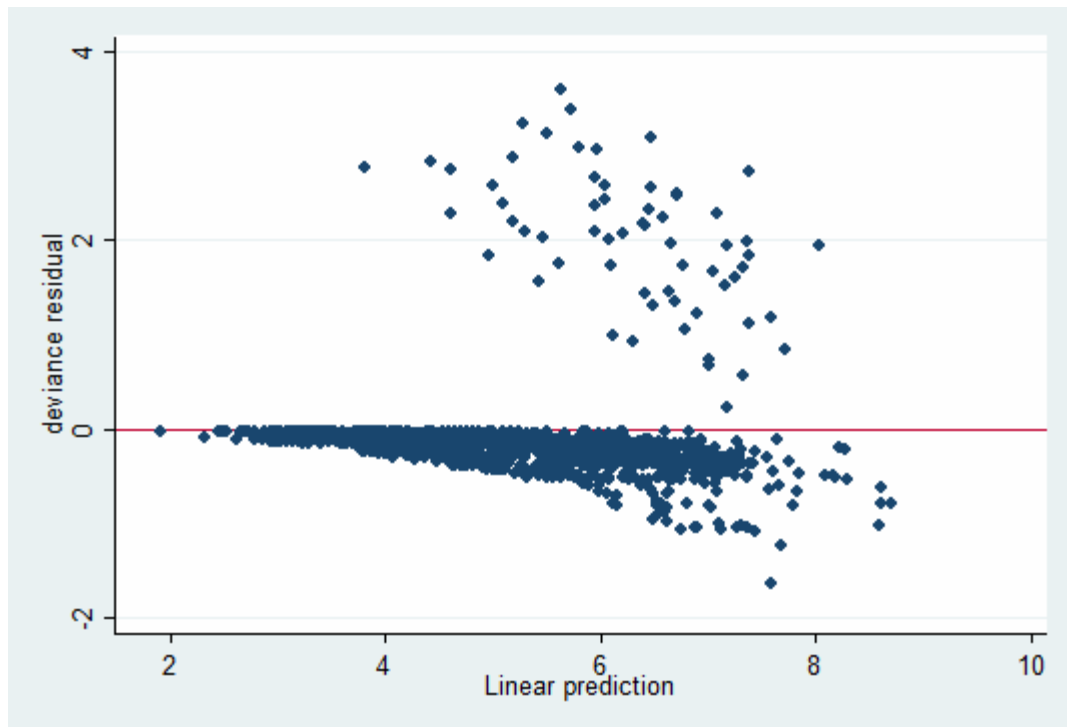




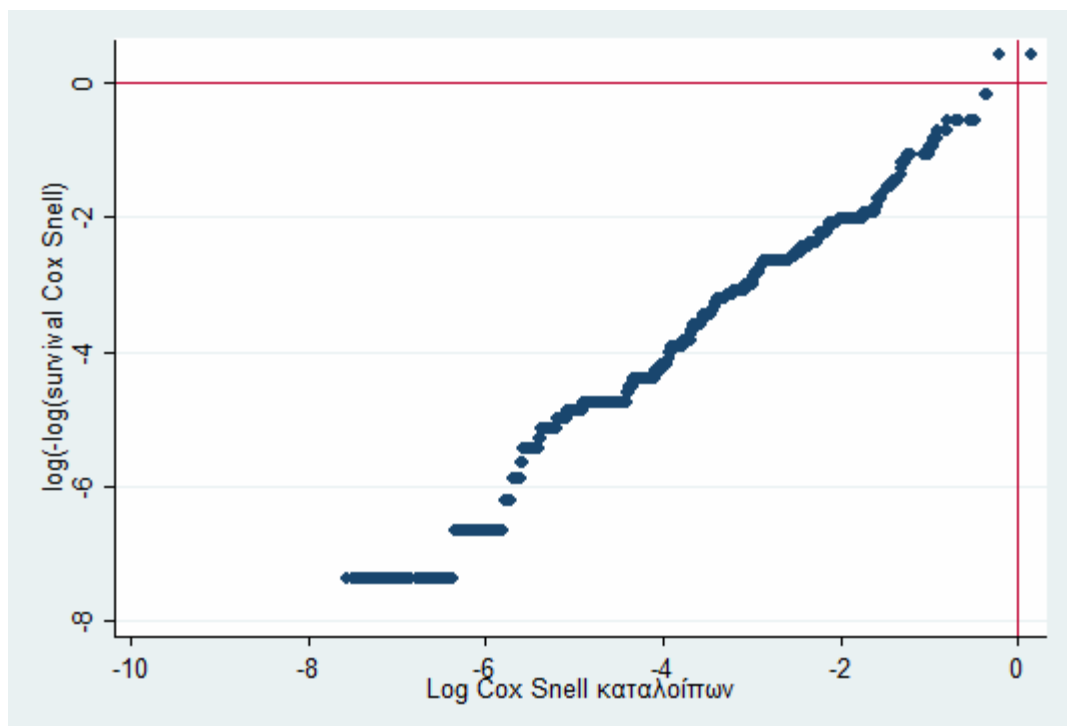
**Εικόνα 9.** Διάγραμμα των martingale καταλοίπων έναντι του εκτιμώμενου λογαρίθμου του Hazard Ratio



**Εικόνα 10.** Διάγραμμα των martingale καταλοίπων έναντι των φαινοτύπων της RH (RH: ανθεκτική υπέρταση, 1: ποτέ RH, 2: αποδραμούσα RH, 3: νέα RH, 4: εμμένουσα RH)

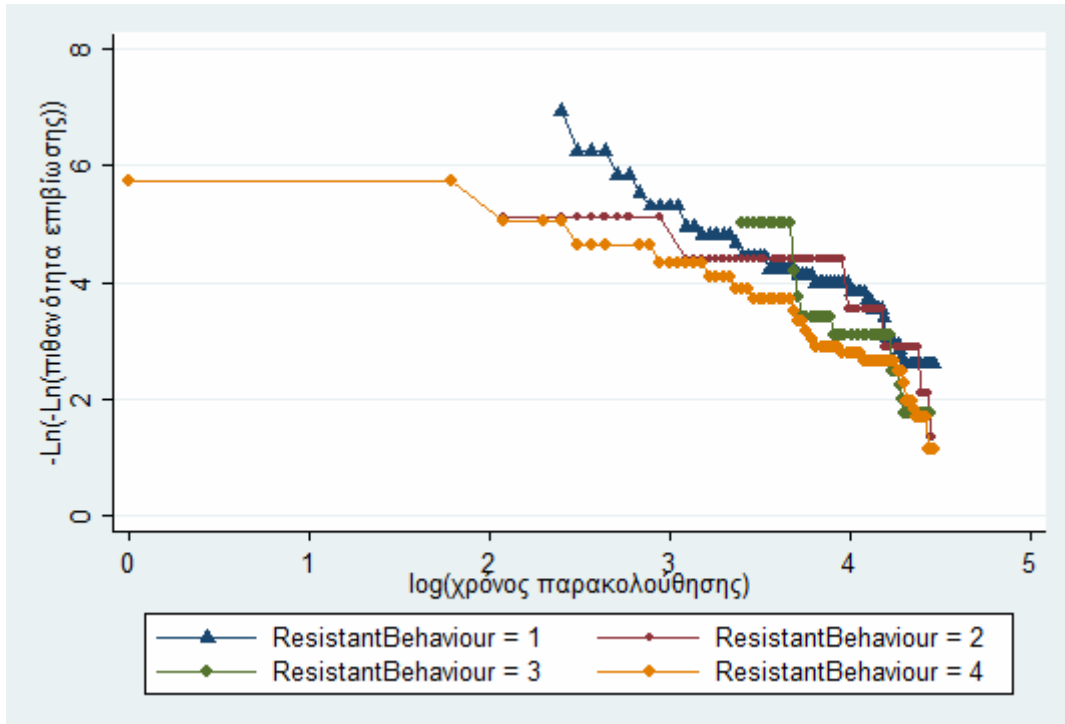


**Εικόνα 11.** Διάγραμμα των καταλοίπων Deviance έναντι του εκτιμώμενου λογαρίθμου του Hazard Ratio.

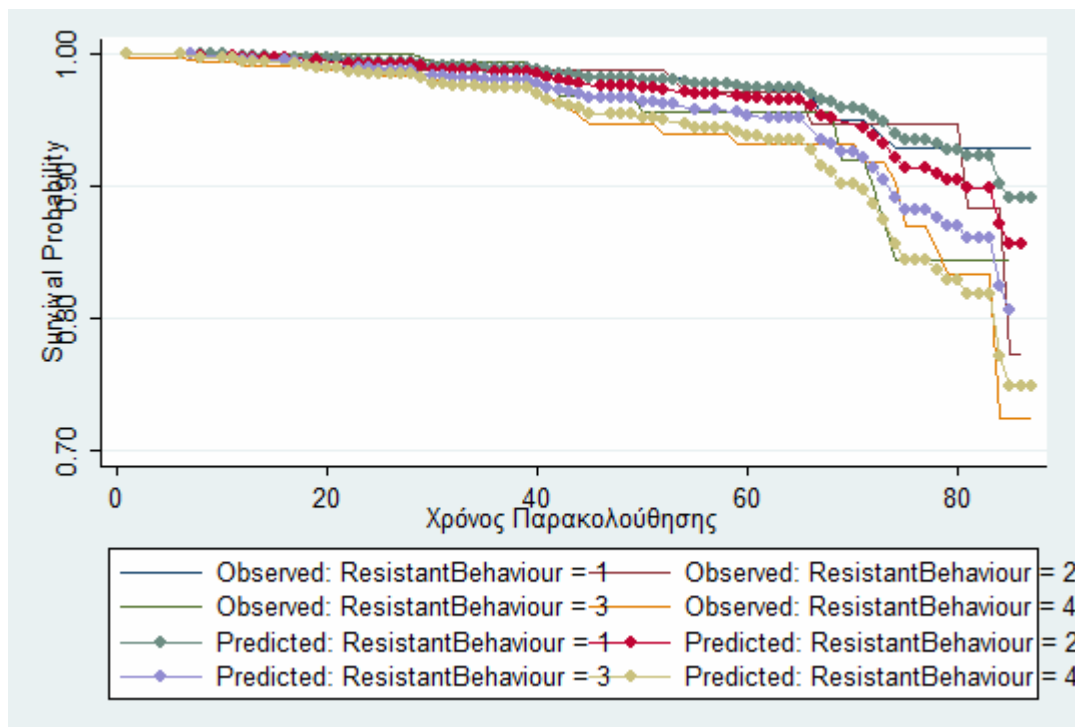


**Εικόνα 12.** Διάγραμμα  $\log(-\log)$  των υπολογιζόμενων εκτιμήσεων με ψευδοχρόνο αποτυχίας τα Cox Snell κατάλοιπα έναντι του λογαρίθμου των Cox Snell καταλοίπων.

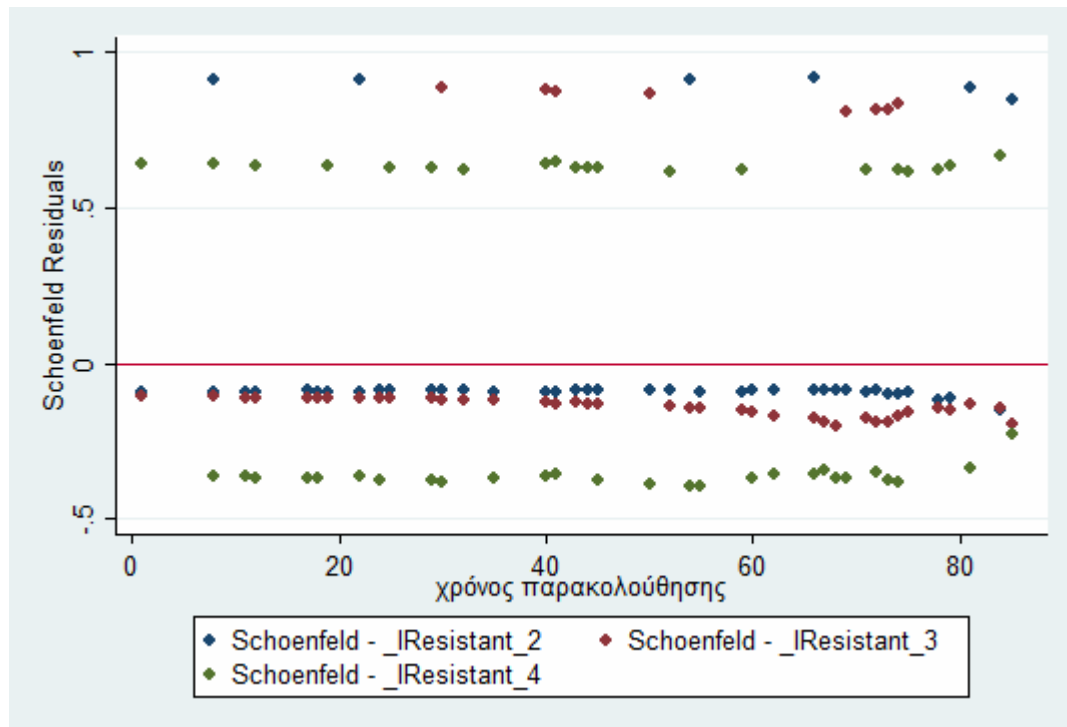
Ο έλεγχος της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων έγινε τόσο με στατιστικό όσο και με γραφικό τρόπο. Για όλες τις μεταβλητές, η τιμή του  $p$  για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι οι κίνδυνοι είναι αναλογικοί στο χρόνο που εξετάζεται, κυμάνθηκαν από 0.253 έως 0.99 (μόνο για το eGFR το  $p$  ήταν 0.07), ενώ ο συνολικός έλεγχος είχε πιθανότητα σφάλματος τύπου I 0.68, πάνω από το αποδεκτό επίπεδο του 5%. Συνεπώς, η μηδενική υπόθεση ότι οι κίνδυνοι είναι αναλογικοί δεν μπορεί να απορριφθεί. Στη συνέχεια αποτυπώθηκαν στο ίδιο διάγραμμα οι  $-\ln(-\ln(\text{πιθανότητας επιβίωσης}))$  έναντι του λογαρίθμου του χρόνου παρακολούθησης για το κάθε φαινότυπο RH (εικόνα 13) το οποίο δεν ήταν διαγνωστικό καθώς οι πιθανότητες διασταυρώνονταν ενώ ήταν και παράλληλες για αρκετό διάστημα του χρόνου παρακολούθησης. Πιο συμπερασματικό ήταν το διάγραμμα των εκτιμώμενων πιθανοτήτων επιβίωσης από το Cox μοντέλο και των παρατηρούμενων πιθανοτήτων επιβίωσης από την Kaplan – Meier για το κάθε φαινότυπο RH έναντι του χρόνου παρακολούθησης, που κατέδειξε πολύ καλή αντιστοιχία (εικόνα 14). Τέλος, υπέρ της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων είναι και η απουσία συσχέτισης των καταλοίπων κατά Schoenfeld με το χρόνο (εικόνα 15).



**Εικόνα 13.** Διάγραμμα των  $-\ln(-\ln(\text{πιθανότητας επιβίωσης}))$  έναντι του λογαρίθμου του χρόνου παρακολούθησης για το κάθε φαινότυπο RH (RH: ανθεκτική υπέρταση, 1: ποτέ RH, 2: αποδραμούσα RH, 3: νέα RH, 4: εμμένουσα RH)



**Εικόνα 14.** Διάγραμμα των εκτιμώμενων και παρατηρούμενων πιθανοτήτων επιβίωσης έναντι του χρόνου παρακολούθησης για το κάθε φαινότυπο RH (RH: ανθεκτική υπέρταση, 1: ποτέ RH, 2: αποδραμούσα RH, 3: νέα RH, 4: εμμένουσα RH)



**Εικόνα 15.** Διάγραμμα των καταλοίπων Schoenfeld έναντι του χρόνου παρακολούθησης για τις ψευδομεταβλητές των φαινοτύπων RH (RH: ανθεκτική υπέρταση, RH, 2: αποδραμούσα RH, 3: νέα RH, 4: εμμένουσα RH)

### 3.3.4 Ανάλυση επιβίωσης με χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές

Το γεγονός του ότι η ταξινόμηση του πληθυσμού της μελέτης σε ομάδες (φαινότυποι RH) εξαρτάται και από μια μεταβλητή που μετρήθηκε στο τέλος της παρακολούθησης, δηλαδή από το αν οι ασθενείς πληρούσαν τον ορισμό της RH κατά την τελευταία επίσκεψη, εισαγάγει ένα μεθοδολογικό πρόβλημα που δεν αντιμετωπίζεται από την παραπάνω ανάλυση. Ο περιορισμός αφορά κυρίως τις ομάδες που η ταξινόμηση της RH διαφέρει στην αρχή και στο τέλος της παρακολούθησης (νέα RH, αποδραμούσα RH) και έγγυται στο ότι δε λαμβάνεται υπόψη στην ανάλυση ο χρόνος κατά τον οποίο ο ασθενής μεταπίπτει στη διαφορετική τάξη και ως εκτούτου βρίσκεται εκτεθειμένος στην όποια της επίδραση. Ένας τρόπος να προσεγγιστεί ο παραπάνω περιορισμός είναι ο χειρισμός της RH ως χρονοεξαρτώμενης μεταβλητής. Καθώς λόγω του σχεδιασμού της μελέτης αλλά και της σιωπηλής κλινικής εικόνας της RH δεν υπάρχει διαθέσιμη στη βάση δεδομένων η πληροφορία για το χρόνο μετάβασης στη διαφορετική κατάσταση της RH, θεωρήθηκε, για την παρούσα ανάλυση, ότι ο κίνδυνος μετάβασης στη διαφορετική τάξη της RH κατανέμεται ομοιόμορφα στο χρόνο μεταξύ της πρώτης και τελευταίας εκτίμησης ανεξάρτητα από την πρώτη ταξινόμηση και έτσι ο χρόνος μετάβασης τοποθετήθηκε στο μέσο του χρόνου μεταξύ των δύο εκτιμήσεων.

Σε μια πρώτη προσέγγιση εισήχθη στο μοντέλο η RH ως δίτιμη χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή. Πιο συγκεκριμένα, δημιουργήθηκε ένα μοντέλο της παρακάτω μορφής:

$$\lambda[t;X(t)] = \lambda_0(t) \exp [\beta X(t)], \text{ όπου } X(t) = \begin{cases} 0, & \text{αν } RH = 0 \\ 1, & \text{αν } RH = 1 \end{cases}$$

όπου  $RH = 0$  σημαίνει απουσία RH και  $RH = 1$  παρουσία RH τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Τεχνικά, για την παραπάνω ανάλυση δημιουργήθηκαν ψευδοεγγραφές για τις περιπτώσεις στις οποίες υπήρχε μετάβαση από τη μια

κατάσταση της RH στην άλλη. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί είχαν δύο εγγραφές, μία για το χρόνο από την αρχή της παρακολούθησης έως και το χρόνο της μεταβολής της κατάστασης της RH και μία εγγραφή έως το τέλος του χρόνου παρακολούθησης. Ως στάθμη αναφοράς ορίστηκε η απουσία RH και τα αποτελέσματα, με τον λόγο στιγμιαίου κινδύνου και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης, παρουσιάζονται στον πίνακα 10. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η παρουσία της RH, λαμβάνοντας υπόψη τη μεταβολή της κατά το χρόνο παρακολούθησης, αυξάνει τον κίνδυνο για την εκδήλωση του σύμπλοκου καταληκτικού σημείου κατά 2.3 φορές. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση και σταθμίζοντας για την επίδραση της ηλικίας, του φύλου, του BMI, της περιμέτρου μέσης, του καπνίσματος, του ΣΔ, της δυσλιπιδαιμίας, της OSA, της LVH και του eGFR φάνηκε ότι η RH σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο (Hazard Ratio: 1.85, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.11 – 3.08, p= 0.019).

---

**Πίνακας 10.** Μονοπαραγοντικό μοντέλο επιβίωσης καρδιαγγειακής νοσηρότητας με τη χρήση της RH ως χρονοεξαρτώμενης μεταβλητής.

Μεταβλητή	HR (95% ΔΕ)	p-value
RH	2.33 (1.43 , 3.8)	0.001

---

RH: ανθεκτική υπέρταση, HR: Hazard Ratio, ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης  
(N=1,715 ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο στην αρχή της παρακολούθησης)

---

Ωστόσο, η παραπάνω ανάλυση δεν ελέγχει την κύρια υπόθεση της μελέτης, αν δηλαδή σχετίζεται ο εμμένοντας χαρακτήρας της RH με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Για τον έλεγχο αυτής της υπόθεσης κατασκευάστηκε μια χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή με τέσσερις στάθμες, ανάλογα με το φαινότυπο της RH (ποτέ RH, εμμένουσα RH, νέα RH και αποδραμούσα RH). Το μοντέλο που προέκυψε περιελάμβανε τρεις ψευδομεταβλητές:

$$\lambda[t;X(t)] = \lambda_0(t) \exp [\beta_1 X_1(t) + \beta_2 X_2(t) + \beta_3 X_3(t)],$$

$$\text{όπου } X_1(t) = \begin{cases} 0, & \text{αν } RH = 0 \text{ και } RH_{base} = 0 \\ 1, & \text{αν } RH = 1 \text{ και } RH_{base} = 1 \end{cases},$$

$$X_2(t) = \begin{cases} 0, & \text{αν } RH = 0 \text{ και } RH_{base} = 0 \\ 1, & \text{αν } RH = 1 \text{ και } RH_{base} = 0 \end{cases}, X_3(t) = \begin{cases} 0, & \text{αν } RH = 0 \text{ και } RH_{base} = 0 \\ 1, & \text{αν } RH = 0 \text{ και } RH_{base} = 1 \end{cases}$$

και όπου  $RH_{base}$ : παρουσία RH στην αρχή της παρακολούθησης και RH: παρουσία RH τη χρονική στιγμή t. Με τη μοντελοποίηση αυτή, η κατηγορία αναφοράς είναι ποτέ RH, ενώ η  $X_1(t)$  καταδεικνύει εμμένουσα RH, η  $X_2(t)$  νέα RH και η  $X_3(t)$  την αποδραμούσα RH.

Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης με τους συντελεστές  $\beta$ , το p-value, τους λόγους στιγμιαίου κινδύνου και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, παρουσιάζονται στον πίνακα 11. Ειδικότερα, διαπιστώνουμε ότι, στο μονοπαραγοντικό επίπεδο, οι ασθενείς με εμμένουσα RH είχαν περίπου 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε σχέση με την ομάδα χωρίς RH (HR = 2.44, p= 0.002). Επιπρόσθετα, αναδείχθηκε και μεγαλύτερος κίνδυνος εκδήλωσης του σύμπλοκου καταληκτικού σημείου για τους ασθενείς με εμφάνιση RH κατά την παρακολούθηση (νέα RH) με εκτιμώμενο HR: 2.56 (p = 0.014), που δεν είχε αναδειχθεί στην προηγούμενη ανάλυση αναλογικών κινδύνων χωρίς χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές (Κεφάλαιο 3.3.2, Πίνακας 9), ενώ ο κίνδυνος των



ασθενών με αποδραμούσα RH δεν διαφοροποιούταν από των ασθενών χωρίς RH. Τέλος, προχωρήσαμε σε έλεγχο για τη σύγκριση των λόγων κινδύνου μεταξύ των ομάδων, πλην της στάθμης αναφοράς, με εφαρμογή του Wald test ο οποίος δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των υπολοίπων ομάδων ( $H_0: HR_{\text{αποδραμούσας RH}} = HR_{\text{νέας RH}}$   $p=0.349$ ,  $H_0: HR_{\text{αποδραμούσας RH}} = HR_{\text{εμμένουσας RH}}$   $p=0.347$ ,  $H_0: HR_{\text{νέας RH}} = HR_{\text{εμμένουσας RH}}$   $p=0.899$ ).

Προκειμένου να ελέγξουμε για ανεξάρτητη συσχέτιση των φαινοτύπων της RH με την καρδιαγγεική νοσηρότητα προχωρήσαμε σε πολυπαραγοντική ανάλυση, με εισαγωγή στο μοντέλο παραγόντων που στη μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξαν συσχέτιση με την καρδιαγγεική νοσηρότητα (Κεφάλαιο 3.3.2, Πίνακας 8) αλλά και βιβλιογραφικά τεκμηριωμένων παραγόντων καρδιαγγεικού κινδύνου. Οι μεταβλητές που τελικά εισήχθησαν στο μοντέλο ήταν η ηλικία των ασθενών στην αρχή της παρακολούθησης, το φύλο τους, ο BMI, η περιμετρος μέσης, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, η OSA, η LVH, ο eGFR και ο φαινότυπος της RH ως χρονοεξαρτώμενη κατηγορική μεταβλητή με τέσσερις στάθμες και επίπεδο αναφοράς την ομάδα που δεν είχε ποτέ RH. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 11. Διαπιστώνουμε ότι ο φαινότυπος της εμμένουσας RH διατηρεί την συσχέτισή του με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ και ΣΝ και αφού λάβουμε υπόψη μας την επίδραση γνωστών και ισχυρών παραγόντων κινδύνου όπως ο ΣΔ, το κάπνισμα και η ΥΑΚ. Πιο συγκεκριμένα εκτιμάται ότι η ομάδα της εμμένουσας RH διατρέχει περίπου διπλάσιο κίνδυνο ( $HR= 2.099$ ,  $p=0.013$ ) σε σχέση με την ομάδα χωρίς RH για την εκδήλωση του σύμπλοκου καταληκτικού σημείου και αφού έχουν σταθμιστεί ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI, την περίμετρο μέσης, το κάπνισμα, το ΣΔ, τη δυσλιπιδαιμία, την OSA, την ΥΑΚ και το eGFR. Τέλος, η ομάδα με νέα RH δεν διατηρεί στην

πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητη συσχέτιση με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας (HR: 1.69,  $p = 0.196$ ).

**Πίνακας 11.** Μοντέλα επιβίωσης για τους φαινοτύπους της RH και την καρδιαγγεϊκή νοσηρότητα (N=1715 ασθενείς χωρίς καρδιαγγεϊκή νόσο στην αρχή της παρακολούθησης).

Φαινότυπος	B	P	HR	95% ΔΕ	
				Κατώτερο	Ανώτερο
<b>Μοντέλο 1: Μονοπαραγοντικό</b>					
Χωρίς RH	Στάθμη αναφοράς				
Αποδραμούσα RH	0.426	0.388	1.532	0.582	4.032
Νέα RH	0.941	0.014	2.563	1.214	5.412
Εμμένουσα RH	0.893	0.002	2.442	1.401	4.256
<b>Μοντέλο 2. Πολυπαραγοντικό</b>					
Χωρίς RH	Στάθμη αναφοράς				
Αποδραμούσα RH	0.447	0.377	1.564	0.579	4.221
Νέα RH	0.527	0.196	1.694	0.762	3.767
Εμμένουσα RH	0.742	0.013	2.099	1.171	3.765
<p>Στατιστικά σημαντικές μεταβλητές στο μοντέλο 2: ηλικία (έτη, HR: 1.05, p &lt; 0.001), ανδρικό φύλο (HR: 2.99, p = 0.001), κάπνισμα (HR: 2.33, p = 0.002), υπερτροφία αριστερής κοιλίας (HR: 1.87, p = 0.015), εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ( ml/min/1.73m<sup>2</sup>, HR: 1.02, p = 0.002) και οριακά ο σακχαρώδης διαβήτης (HR: 1.81, p = 0.056),.</p> <p>HR: Hazard Ratio, RH: ανθεκτική υπέρταση</p>					

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε ένα σχετικά μεγάλο πληθυσμό θεραπευόμενων υπερτασικών ορίσαμε και εισαγάγαμε για πρώτη φορά φαινοτύπους RH σε μια προσπάθεια να επιβεβαιωθεί και να περιγραφεί ο δυναμικός χαρακτήρας του φαινομένου της αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή καθώς και να συσχετιστεί με την πρόγνωση. Φάνηκε λοιπόν ότι οι ασθενείς με εμμένουσα RH, σε σχέση με αυτούς χωρίς RH, παρουσιάζουν περισσότερο από διπλάσιο κίνδυνο για εκδήλωση ΑΕΕ ή ΣΝ, σταθμισμένο ως προς κλασσικούς και τεκμηριωμένους παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου. Το ιστορικό ΣΔ, καρδιαγγειακής νόσου ή επί μακρόν γνωστής ΑΥ, η υψηλότερη συστολική ΑΠ και η βλάβη στα όργανα στόχους (δηλαδή ΥΑΚ και έκπτωση eGFR) ήταν προγνωστικοί παράγοντες είτε εμμένουσας RH είτε εμφάνισής της σε κάποιο σημείο της φυσικής πορείας της υπερτασικής νόσου.

Σε συμφωνία με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες<sup>176, 189</sup>, η παρούσα μελέτη στηρίζεται για τον ορισμό της RH σε δεδομένα που προέρχονται μόνο από τη ΑΠ ιατρείου. Παρότι η εκτίμηση της εκτός ιατρείου ΑΠ (συστηματική καταγραφή στο σπίτι και 24ωρη περιπατητική καταγραφή) είναι αποφασιστικής σημασίας για την αναγνώριση του φαινομένου της “λευκής μπλούζας”, ο επιπολασμός της RH στον πληθυσμό μας ήταν περίπου 30%, παρόμοιος με αυτόν που αναφέρεται από άλλα εξειδικευμένα κέντρα υπέρτασης διεθνώς<sup>190-192</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι ακόμα και μετά τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής και την συστηματικότερη παρακολούθηση στα πλαίσια ενός εξειδικευμένου κέντρου υπέρτασης που διπλασίασε το ποσοστό ρύθμισης της ΑΠ, ο επιπολασμός της RH παρέμεινε σταθερός στο τέλος της παρακολούθησης. Από τους ασθενείς με RH στην αρχή της παρακολούθησης το 66% παρέμεινε ανθεκτικό στην αγωγή έως το τέλος της παρακολούθησης ενώ περίπου το 1/3 απόλεσε το χαρακτηριστικό της αντίστασης

στην αντιυπερτασική αγωγή στη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι ασθενείς με ρυθμισμένη RH τριπλασιάστηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης αγγίζοντας το 30%, ποσοστό σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία<sup>190</sup> και με ιδιαίτερη κλινική σημασία αν λάβουμε υπόψη ότι πέρα από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση αυτό που κυρίως έχει συσχετιστεί με την μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων και ειδικότερα των ΑΕΕ, είναι αυτή καθεαυτή η ρύθμιση της ΑΠ και οι χαμηλές απόλυτες τιμές της<sup>193, 194</sup>. Παρόλο που περίπου το 1/3 αυτών των περιπτώσεων εκπροσωπείται από περιστατικά νεοεμφανιζόμενης RH, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι ο επιπολασμός της ρυθμισμένης RH και όχι συνολικά της RH είναι πιθανότερο να μειωθεί στη πορεία του χρόνου παρακολούθησης σε ένα εξειδικευμένο κέντρο υπέρτασης. Και αυτός ο σταθερός επιπολασμός συνολικά της RH αποδίδεται στην ουδέτερη απόλυτη διαφορά των νέων και αποδραμούντων ανθεκτικών καταδεικνύοντας τον δυναμικό χαρακτήρα του φαινομένου της αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή.

Ο ρυθμός επίπτωσης της RH που δύναται να υπολογιστεί από το σχεδιασμό της μελέτης μας και εκτιμάται στα 4 νέα περιστατικά ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης είναι συγκρίσιμος με την αθροιστική επίπτωση που αναφέρεται σε μια πρόσφατη και μεγάλου πληθυσμού μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς (1.9% σε 1.5 χρόνο)<sup>172</sup>. Αντιθέτως είναι αρκετά μικρότερη από την αναφερόμενη αθροιστική επίπτωση από το σκέλος της μείωσης της ΑΠ της Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (50% επίπτωση RH σε 5 χρόνια)<sup>195</sup>. Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στο σχεδιασμό των μελετών και τον τρόπο εκτίμησης της επίπτωσης, στον αναφερόμενο πληθυσμό και τη διάρκεια εγκατεστημένης ΑΥ αλλά και στη διαφοροποίηση του ορισμού της RH ανάλογα με το αν συμπεριλαμβάνονται οι ρυθμισμένοι υπερτασικοί με 4 ή παραπάνω φάρμακα.

Εξαιρετικού κλινικού ενδιαφέροντος εύρημα της μελέτης μας, καθώς αναφέρεται πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, είναι ο προσδιορισμός του ρυθμού επίπτωσης της αποδραμούσας RH που υπολογίστηκε επί του πληθυσμού των ανθεκτικών στο 8.6 / 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης. Ωστόσο, η εφαρμογή του μοντέλου πολυωνυμικής παλινδρόμησης δεν κατέστη δυνατό να καταδείξει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά σε αυτή την ομάδα του πληθυσμού καθώς η παρουσία της RH στην αρχή της παρακολούθησης προσέδιδε στην ομάδα παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτά των υπολοίπων ομάδων. Χρήσιμος θα ήταν ο σχεδιασμός μιας μελέτης με σκοπό να απαντήσει στο παραπάνω ερώτημα λαμβάνοντας υπόψη μη καταγεγραμμένες παραμέτρους του παρόντος πρωτοκόλλου και κυρίως την συστηματικότερη καταγραφή της συμμόρφωσης και της αγωγής, συμπεριλαμβανομένων των δόσεων, και της εμπέδωσης των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων.

Οι παράγοντες που σχετίζονται με την RH έχουν προσδιοριστεί κυρίως στο συγχρονικό επίπεδο ενώ λιγότερα δεδομένα υπάρχουν και από προοπτικές μελέτες<sup>190, 191, 196, 197</sup>. Επιβεβαιώνεται και από τη δική μας μελέτη ότι το δυσμεταβολικό προφίλ, όπως αυτό εκφράζεται από την παρουσία ΣΔ ή αυξημένης περιμέτρου μέσης, σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα αντίστασης στη θεραπεία, ενδεχομένως μέσω μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται και η αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>30, 195</sup>. Παρότι η εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάντος έχει συσχετιστεί με πιο εντατικοποιημένη και αποτελεσματική θεραπεία της ΑΥ<sup>198</sup>, τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν την εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου ανάμεσα στις δύο καταστάσεις, συντηρούμενου κυρίως από την επιδεινούμενη αρτηριακή σκληρία<sup>190, 191, 199</sup>. Επιπρόσθετα, η μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης σε υψηλό αιμοδυναμικό φορτίο, πάλι μέσω επιδείνωσης της αρτηριακής σκληρίας και απώλειας των ελαστικών ιδιοτήτων τους οδηγεί σε μη ανταπόκριση του αγγειακού δέντρου στους κλασσικούς θεραπευτικούς

συνδυασμούς<sup>200</sup>. Η ΥΑΚ και η έκπτωση του eGFR θεωρούνται πλέον στις μέρες μας καθιερωμένοι δείκτες υπερτασικής υποκλινικής βλάβης στα όργανα στόχους, τοποθετώντας τους ασθενείς που τα παρουσιάζουν σε πιο προχωρημένο σημείο του καρδιαγγειακού συνεχούς και ειδικότερα για την ΥΑΚ έχει προταθεί η χρήση της ως ενδιάμεσου κατακαληκτικού σημείου σε κλινικές δοκιμές χάρη στην ισχυρή και σταθερή της συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάντα<sup>195, 201</sup>. Η κατάδειξη της συσχέτισης των ομάδων με παρουσία της RH με την ΥΑΚ και την έκπτωση του eGFR, όπως στη μελέτη μας, θα ήταν αρκετή για να κατατάξει τους ασθενείς με RH σε υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και για την υιοθέτηση επιθετικότερων στρατηγικών αντιμετώπισης. Τέλος, το γεγονός ότι η συστολική ΑΠ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας όλων των φαινοτύπων με παρουσία της RH υποδεικνύει μια δοσοεξαρτώμενη σχέση του κινδύνου RH με τις απόλυτες αιμοδυναμικές παραμέτρους.

Όπως τεκμαίρεται από πρόσφατες αναφορές, η χρήση των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με RH και ειδικά σε παχύσαρκους και μαύρες γυναίκες<sup>186</sup>. Η χρήση των αντιαλδοστερονικών στον πληθυσμό της μελέτης μας είναι χαμηλή αλλά σε παρόμοια επίπεδα ή ίσως και λίγο συχνότερη από αυτή που αναφέρεται σε άλλες καταγραφές<sup>190</sup>. Σε κάθε περίπτωση η ένταξη των ασθενών στη μελέτη προηγείται των μελετών που εισήγαγαν τους αναστολείς της αλδοστερόνης στην RH ενώ ακόμα και σήμερα δεν απαιτείται η χρήση τους για τον ορισμό της RH και προτείνονται ως τέταρτη επιλογή στην αρρυθμιστη υπέρταση. Επιπρόσθετα, ο BMI των ασθενών της μελέτης μας κατά μέσο όρο άνηκε στο φάσμα των υπέρβαρων, δηλαδή ήταν ελαφρύτεροι από τον πληθυσμό στον οποίο κυρίως έχει καταδείξει την αποτελεσματικότητά της η σπιρονολακτόνη<sup>186</sup>.

Παραδόξως, η τρέχουσα τεκμηρίωση σχετικά με την καρδιαγγειακή πρόγνωση της RH είναι πτωχή και στηρίζεται κυρίως σε μικρές μελέτες και αναδρομικές αναλύσεις<sup>45, 47, 172, 196, 202, 203</sup>. Η μελέτη μας για πρώτη φορά διερευνά την πρόγνωση διαφορετικών τύπων εξέλιξης της ΑΥ σε σχέση με την αντίσταση στη θεραπεία. Μέσα σε μια περίοδο παρακολούθησης περίπου 4 χρόνων, καταδείξαμε περισσότερο από διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας για τους ασθενείς που χαρακτηρίζονταν διαχρονικά από αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή και το αποτέλεσμα αυτό ήταν ανεξάρτητο της επίδρασης γνωστών και ισχυρών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο δεν καταφέραμε να καταδείξουμε διαφορές για τις υπόλοιπες ομάδες και ίσως μελέτες διαφορετικού σχεδιασμού να χρειάζονται για να απαντήσουν στο ιδιαίτερα ενδιαφέρον κλινικό ερώτημα του αν η αποδρομή της RH σχετίζεται με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Η μελέτη έχει σαφείς περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη συμπερασματολογία. Κυρίως μοιραζόμαστε τους περιορισμούς του τρέχοντος ορισμού της RH που στηρίζεται στην ΑΠ ιατρείου για τη διάγνωσή της. Η απουσία της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της πίεσης δεν μας επιτρέπει να αναγνωρίσουμε τα περιστατικά ψευδοανθεκτικής υπέρτασης. Ωστόσο, ο σχεδιασμός της μελέτης μας επέβαλε την μέτρηση της ΑΠ ιατρείου σε δύο διαφορετικές επισκέψεις, τόσο κατά την αρχική εκτίμηση όσο και κατά τη παρακολούθηση, με ικανό χρονικό διάστημα μεταξύ τους ώστε να διασφαλίζεται η σταθερότητα του φαινοτύπου. Πρέπει ωστόσο να σημειώσουμε ότι ακόμα και χωρίς αποκλεισμό των ασθενών με ψευδοανθεκτική υπέρταση, οι οποίοι θεωρητικά θα εμπίπτουν σε ευνοϊκότερη κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου, αναδείξαμε δυσχερέστερη πρόγνωση για τους ασθενείς με εμμένουσα RH. Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας δεν υπήρχε συστηματική καταγραφή της συμμόρφωσης στην αγωγή και η εκτίμησή της



γινόταν με μη δομημένο τρόπο σε κάθε επίσκεψη. Συνεχίζοντας με τους περιορισμούς, η μελέτη μας ήταν μονοκεντρική, οι ασθενείς ήταν λευκοί καυκάσιοι και εξοικειωμένοι με τη μεσογειακή διαίτα, χαρακτηριστικά που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Συμπερασματικά, καθώς τεκμηριώθηκε αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος για τον εμμένοντα χαρακτήρα της αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή, εντατικοποιημένες κλινικές προσπάθειες πρέπει να καταβάλλονται για τη διαχείριση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών που παρουσιάζουν το παραπάνω χαρακτηριστικό. Επιπρόσθετα, η γνώση των κλινικών χαρακτηριστικών που συνδέονται με το φαινότυπο της δυσχερούς πρόγνωσης, όπως παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου, μακρύ ιστορικό υψηλής ΑΠ και βλάβες στα όργανα στόχους, μπορεί να οδηγήσει σε πρωϊότερη αναγνώριση των υψηλού κινδύνου ασθενών και διευκόλυνση της εφαρμογής της στρατηγικής της έγκαιρης έναρξης αγωγής. Η παρουσία επίμονης RH συνιστά κλινική προτεραιότητα και περαιτέρω προοπτικές μελέτες πρέπει να διεξαχθούν προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της αγωγής στην υποστροφή του κινδύνου και ο ενδεχόμενος ρόλος των νέων επεμβατικών μεθόδων αντιμετώπισης της RH.



## 5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### 5.1 Ελληνικά

**Σκοπός:** Ελάχιστα είναι γνωστά όσον αφορά την κλινική πορεία και την πρόγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης (RH). Διερευνήσαμε προγνωστικούς δείκτες εμμένουσας RH και τον σχετιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

**Μέθοδοι:** Μελετήσαμε 1911 θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς [μέση ηλικία (SD) 59 (11) έτη, 49% άνδρες] για μια διάμεση περίοδο 3.9 ετών. Στην αρχή της παρακολούθησης, συλλέχθηκαν τα κλινικά δεδομένα και οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, εξετάσεις αίματος ρουτίνας και επιπρόσθετο έλεγχο για αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών RH (αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση ιατρού υπό τουλάχιστον τριπλή αγωγή συμπεριλαμβανομένου του διουρητικού ή ρυθμισμένη υπέρταση με 4 ή περισσότερα φάρμακα). Καταληκτικό σημείο ενδιαφέροντος ήταν το σύμπλοκο στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

**Αποτελέσματα:** Ανάλογα με την παρουσία ή όχι RH στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης διαμορφώθηκαν τέσσερις ομάδες: 1.153 ασθενείς (60%) χωρίς RH, 189 (10%) με αποδραμούσα RH, 204 (11%) με νέα RH και 365 (19%) με εμμένουσα RH. Δύο τρίτα των ασθενών με RH στην αρχή της παρακολούθησης παρέμειναν ανθεκτικοί έως το τέλος της μελέτης. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες τόσο της νέας RH όσο και της εμμένουσας RH ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η διάρκεια της υπέρτασης, η συστολική αρτηριακή πίεση, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Η ομάδα της εμμένουσας RH σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς RH είχε 2.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας (95% ΔΕ: 1.21 - 4.05,  $p = 0.01$ ) μετά από στάθμιση για γνωστούς παράγοντες κινδύνου.

**Συμπεράσματα:** Σε θεραπευόμενους υπέρτασικούς η εμμένουσα RH είναι ένας συχνός φαινότυπος που συνδέεται ανεξάρτητα με δυσχερή καρδιαγγειακή πρόγνωση.

## 5.2 Αγγλικά

**Objective:** Little is known regarding the clinical course and prognosis of resistant hypertension (RH). We evaluated predictors of persistent RH and the associated cardiovascular risk.

**Methods:** We studied 1911 treated hypertensive patients [Mean age (SD) 59 (11) years, 49% males] for a median period of 3.9 years. At baseline, clinical data were collected and patients underwent echocardiographic measurements, routine blood testing and additional workup for exclusion of secondary causes of RH (office-based uncontrolled hypertension under at least 3 drugs including a diuretic or controlled hypertension under 4 or more drugs). Endpoint of interest was the composite of coronary artery disease and stroke.

**Results:** Four groups were identified depending on presence or absence of RH at baseline and follow-up: 1153 patients (60%) never having RH, 189 (10%) with resolved RH, 204 (11%) with incident RH and 365 (19%) with persistent RH. Two thirds of the patients with RH at baseline remained resistant at the end of the study. Independent variables associated with both incident and persistent RH were diabetes mellitus, history of cardiovascular disease, hypertension duration, systolic blood pressure, left ventricular hypertrophy and glomerular filtration rate. Persistent RH compared to never-having RH was associated with a 2.2-fold increased risk for

cardiovascular morbidity (95% CI: 1.21-4.05,  $p=0.01$ ) after adjustment for risk factors.

**Conclusions:** In treated hypertensive patients, among prospective RH dynamic patterns, persistent RH is frequent and independently associated with adverse cardiovascular prognosis.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Gonzaga CC, Calhoun DA. 2008 American Heart Association Statement on diagnosis, evaluation, and treatment of resistant hypertension: what should we remember in everyday practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2008; **118**(7-8): 396-7.
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA.* 2003; **290**(2): 199-206.
3. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension.* 2000; **36**(4): 594-9.
4. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F, et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension.* 2005; **45**(6): 1119-24.
5. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; **288**(23): 2981-97.
6. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002; **4**(6): 393-404.
7. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA.* 1967; **202**(11): 1028-34.

8. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension*. 2002; **40**(5): 640-6.
9. Hannila-Handelberg T, Kontula K, Tikkanen I, Tikkanen T, Fyhrquist F, Helin K, et al. Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation to plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension. *BMC Med Genet*. 2005; **6**: 4.
10. Givens RC, Lin YS, Dowling AL, Thummel KE, Lamba JK, Schuetz EG, et al. CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults. *J Appl Physiol* (1985). 2003; **95**(3): 1297-300.
11. Ho H, Pinto A, Hall SD, Flockhart DA, Li L, Skaar TC, et al. Association between the CYP3A5 genotype and blood pressure. *Hypertension*. 2005; **45**(2): 294-8.
12. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation*. 1971; **44**(3): 413-8.
13. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension*. 1983; **5**(1): 86-99.
14. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998; **16**(12 Pt 2): 1979-87.
15. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1989; **11 Suppl 1**: 75-89.
16. Vallbo AB, Hagbarth KE. Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. *Exp Neurol*. 1968; **21**(3): 270-89.
17. Matsukawa T, Gotoh E, Uneda S, Miyajima E, Shionoiri H, Tochikubo O, et al. Augmented sympathetic nerve activity in response to stressors in young borderline hypertensive men. *Acta Physiol Scand*. 1991; **141**(2): 157-65.



18. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Shionoiri H, Ishii M, et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1988; **6**(4): S525-8.
19. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; **17**(3): 217-22.
20. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Dell'Oro R, Stella ML, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens.* 2000; **18**(5): 587-93.
21. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens.* 1998; **16**(5): 617-24.
22. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996; **335**(20): 1480-5.
23. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension.* 2007; **50**(3): 537-42.
24. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension.* 2008; **52**(5): 925-31.
25. Fagard RH, Stolarz K, Kuznetsova T, Seidlerova J, Tikhonoff V, Grodzicki T, et al. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension. *J Hypertens.* 2007; **25**(11): 2280-5.

26. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997; **77**(1): 75-197.
27. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; **298**(2): R245-53.
28. Esler M. Looking at the sympathetic nervous system as a primary source. In: Zanchetti A, editor. *Handbook of Hypertension.* Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 81-103.
29. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008; **117**(25): e510-26.
30. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens.* 2011; **2011**: 642416.
31. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002; **40**(6): 892-6.
32. Logan AG, Perlikowski SM, Mentz A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001; **19**(12): 2271-7.
33. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004; **125**(1): 112-7.

34. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; **373**(9671): 1275-81.
35. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; **376**(9756): 1903-9.
36. Papademetriou V, Doumas M, Faselis C, Tsioufis C, Douma S, Gkaliagkousi E, et al. Carotid baroreceptor stimulation for the treatment of resistant hypertension. *Int J Hypertens*. 2011; **2011**: 964394.
37. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; **111**(5): 697-716.
38. Yiannakopoulou E, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; **12**(3): 243-9.
39. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999; **160**(1): 41-6.
40. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed

hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens.* 2005; **23**(11): 2093-100.

41. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2005; **23**(11): 2101-7.

42. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens.* 2005; **18**(5 Pt 1): 619-26.

43. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens.* 2001; **14**(12): 1263-9.

44. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE, Mojon A, Fontao MJ, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2005; **46**(4): 1053-9.

45. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2005; **18**(11): 1422-8.

46. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit.* 2003; **8**(5): 181-5.

47. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension.* 1998; **31**(2): 712-8.

48. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004; **17**(10): 904-10.
49. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; **18**(6): 805-12.
50. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003; **41**(3 Pt 2): 625-33.
51. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD004937.
52. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. *JAMA*. 1988; **259**(17): 2561-5.
53. Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2005; **18**(10): 1300-5.
54. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens*. 2005; **23**(4): 737-43.
55. Henningsen NC, Ohlsson O, Mattiasson I, Trelle E, Kristensson H, Hood B. Hypertension, levels of serum gamma glutamyl transpeptidase and degree of blood pressure control in middle-aged males. *Acta Med Scand*. 1980; **207**(4): 245-51.
56. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999; **33**(2): 653-7.

57. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension*. 2002; **40**(5): 604-8; discussion 1-3.
58. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005; **46**(3): 500-7.
59. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; **121**(4): 289-300.
60. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med*. 1987; **107**(5): 628-35.
61. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension*. 2000; **36**(3): 461-5.
62. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002; **90**(9): 959-63.
63. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension*. 2002; **39**(4): 929-34.
64. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med*. 2002; **136**(1): 42-53.
65. Mansoor GA. Herbs and alternative therapies in the hypertension clinic. *Am J Hypertens*. 2001; **14**(9 Pt 1): 971-5.

66. Walker BR, Edwards CR. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; **23**(2): 359-77.
67. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; **328**(17): 1230-5.
68. Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens.* 1994; **12**(5): 609-15.
69. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C, et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **89**(9): 4221-6.
70. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000; **283**(14): 1829-36.
71. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; **342**(19): 1378-84.
72. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2000; **18**(6): 679-85.
73. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep.* 2001; **24**(6): 721-5.
74. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; **96**(4): 1897-904.

75. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*. 2005; **46**(2): 321-5.
76. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci*. 2003; **21**(1): 57-63.
77. Duchna HW, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Guilleminault C, Stoohs RA. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure on vasodilatory endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2005; **9**(3): 97-103.
78. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003; **42**(2): 161-5.
79. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; **85**(5): 1863-7.
80. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994; **21**(4): 315-8.
81. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis*. 2001; **37**(4): 699-705.
82. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004; **22**(11): 2217-26.



83. Goodfriend TL, Ball DL, Gardner HW. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; **67**(2-3): 163-7.
84. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; **100**(24): 14211-6.
85. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004; **27**(3): 193-202.
86. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med*. 1987; **147**(7): 1289-93.
87. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002; **4**(1): 62-72.
88. Zelinka T, Strauch B, Petrak O, Holaj R, Vrankova A, Weissnerova H, et al. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens*. 2005; **23**(11): 2033-9.
89. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000; **36**(5): 901-6.
90. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg*. 1992; **16**(4): 759-63; discussion 63-4.

91. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc.* 1981; **56**(6): 354-60.
92. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005; **366**(9486): 665-75.
93. Moneva MH, Gomez-Sanchez CE. Pathophysiology of adrenal hypertension. *Semin Nephrol.* 2002; **22**(1): 44-53.
94. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; **17**(4): 575-89.
95. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**(2): 713-8.
96. Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep.* 2005; **7**(3): 212-8.
97. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004; **7**(4): 253-6.
98. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003; **41**(12): 2275-9.
99. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88**(6): 2527-33.

100. Buckalew VM, Jr., Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1996; **28**(6): 811-21.
101. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; **330**(13): 877-84.
102. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001; **161**(9): 1207-16.
103. Saelen MG, Prosch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbekk D, Helge Hunderi O, Arnesen E, et al. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press.* 2005; **14**(3): 170-6.
104. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, et al. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens.* 2003; **21**(6): 1157-62.
105. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, et al. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J.* 1998; **136**(5): 913-8.
106. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery

stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 2000; **342**(14): 1007-14.

107. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; **18**(2): 298-304.

108. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; **344**(6): 431-42.

109. Leiner T, de Haan MW, Nelemans PJ, van Engelshoven JM, Vasbinder GB. Contemporary imaging techniques for the diagnosis of renal artery stenosis. *Eur Radiol.* 2005; **15**(11): 2219-29.

110. Bakker J, Beek FJ, Beutler JJ, Hene RJ, de Kort GA, de Lange EE, et al. Renal artery stenosis and accessory renal arteries: accuracy of detection and visualization with gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography. *Radiology.* 1998; **207**(2): 497-504.

111. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 2001; **161**(22): 2661-7.

112. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; **289**(19): 2560-72.

113. Braam RL, Aslan B, Thien T. Accuracy of the Omron RX-M, an automated blood pressure measuring device, measuring blood pressure at the wrist, according to a modified British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit.* 2004; **9**(1): 25-30.

114. Cuckson AC, Moran P, Seed P, Reinders A, Shennan AH. Clinical evaluation of an automated oscillometric blood pressure wrist device. *Blood Press Monit.* 2004; **9**(1): 31-7.
115. Niiranen TJ, Kantola IM, Vesalainen R, Johansson J, Ruuska MJ. A comparison of home measurement and ambulatory monitoring of blood pressure in the adjustment of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens.* 2006; **19**(5): 468-74.
116. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem.* 2005; **51**(2): 386-94.
117. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88**(2): 553-8.
118. Stason WB, Shepard DS, Perry HM, Jr., Carmen BM, Nagurney JT, Rosner B, et al. Effectiveness and costs of veterans affairs hypertension clinics. *Med Care.* 1994; **32**(12): 1197-215.
119. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; **8**(3): 174-80.
120. Goessens BM, Visseren FL, Olijhoek JK, Eikelboom BC, van der Graaf Y. Multidisciplinary vascular screening program modestly improves the medical treatment of vascular risk factors. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; **19**(6): 429-35.
121. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension.* 2005; **45**(6): 1035-41.

122. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; **42**(5): 878-84.
123. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension. *Hypertension*. 2005; **46**(1): 66-70.
124. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med*. 2001; **135**(12): 1019-28.
125. Singer DR, Markandu ND, Sugden AL, Miller MA, MacGregor GA. Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension*. 1991; **17**(6 Pt 1): 798-803.
126. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med*. 1995; **333**(22): 1462-7.
127. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002; **136**(7): 493-503.
128. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997; **336**(16): 1117-24.
129. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; **107**(1): 68-73.

130. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003; **21**(2): 241-7.
131. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002; **359**(9302): 204-10.
132. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; **134**(11): 1015-23.
133. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep . 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax*. 2004; **59**(12): 1089-94.
134. Birrer M, Do DD, Mahler F, Triller J, Baumgartner I. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with balloon angioplasty: a prospective follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; **23**(2): 146-52.
135. Textor SC. Progressive hypertension in a patient with "incidental" renal artery stenosis. *Hypertension*. 2002; **40**(5): 595-600.
136. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **150**(12): 840-8, W150-1.
137. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; **361**(20): 1953-62.

138. Marcantoni C, Zanolini L, Rastelli S, Tripepi G, Matalone M, Mangiafico S, et al. Effect of renal artery stenting on left ventricular mass: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2012; **60**(1): 39-46.
139. Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, de Souza R, Scarpioni R, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2011; **161**(3): 622-30 e1.
140. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension.* 1998; **31**(3): 823-9.
141. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens.* 1998; **12**(5): 329-35.
142. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, Cheung CM, Khavandi K, Sixt S, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; **75**(1): 1-10.
143. Tullis MJ, Caps MT, Zierler RE, Bergelin RO, Polissar N, Cantwell-Gab K, et al. Blood pressure, antihypertensive medication, and atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis.* 1999; **33**(4): 675-81.
144. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension.* 2002; **39**(5): 982-8.



145. Vlase HL, Panagopoulos G, Michelis MF. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am J Hypertens.* 2003; **16**(3): 187-93.
146. Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* 2006; **47**(3): 352-8.
147. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991; **265**(24): 3255-64.
148. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation.* 1990; **82**(5): 1616-28.
149. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension.* 2006; **47**(3): 321-2.
150. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Henderson WG. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. *J Hum Hypertens.* 1995; **9**(10): 791-6.
151. Townsend RR, DiPette DJ, Goodman R, Blumfield D, Cronin R, Gradman A, et al. Combined alpha/beta-blockade versus beta 1-selective blockade in essential hypertension in black and white patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; **48**(6): 665-75.
152. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens.* 2001; **14**(9 Pt 1): 837-54.

153. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. The 'Birmingham Hypertension Square' for the optimum choice of add-in drugs in the management of resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 1998; **12**(11): 761-3.
154. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens*. 2003; **17**(2): 81-6.
155. Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, Elliott WJ, Black HR. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. *Hypertension*. 1996; **28**(1): 109-14.
156. Stergiou GS, Skeva, II, Baibas NM, Roussias LG, Kalkana CB, Achimastos AD, et al. Additive hypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin-receptor antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; **35**(6): 937-41.
157. Heerspink HJ, Gao P, Zeeuw DD, Clase C, Dagenais GR, Sleight P, et al. The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: Results from the ONTARGET trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2013.
158. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2005; **23**(4): 883-9.
159. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; **16**(11 Pt 1): 925-30.

160. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens.* 2002; **15**(4 Pt 1): 333-9.
161. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension.* 2005; **46**(3): 481-7.
162. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA.* 1999; **282**(6): 539-46.
163. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension.* 2005; **45**(2): 240-5.
164. Syrseloudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihas C, et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2011; **34**(1): 120-5.
165. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Petras D, Manolis A, Stefanadis C. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol.* 2011; **33**(3): 277-88.
166. Andrikou I, Tsioufis C, Thomopoulos C, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Andrikou E, et al. Nighttime vs. daytime blood pressure as a predictor of changes in left ventricular mass in hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2013; **36**(11): 967-71.
167. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Manolis A, Stefanadis C. Managing hypertension in obstructive sleep apnea: the interplay of continuous

positive airway pressure, medication and chronotherapy. *J Hypertens*. 2010; **28**(5): 875-82.

168. Bansal N, Tendler BE, White WB, Mansoor GA. Blood pressure control in the hypertension clinic. *Am J Hypertens*. 2003; **16**(10): 878-80.

169. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; **342**(3): 145-53.

170. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; **364**(9438): 937-52.

171. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics*. 1982; **38**(1): 163-70.

172. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; **125**(13): 1635-42.

173. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Crowley K, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2013; **34**(16): 1204-14.

174. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2013.

175. Kendall JM. Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. *Emerg Med J.* 2003; **20**(2): 164-8.
176. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; **31**(7): 1281-357.
177. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989; **5**(5): 303-11; discussion 12-3.
178. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007; **25**(9): 1751-62.
179. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1990; **81**(3): 815-20.
180. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; **18**(12): 1440-63.
181. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; **55**(4): 613-8.

182. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; **39**(2 Suppl 1): S1-266.
183. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; **25**(6): 1105-87.
184. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008; **52**(22): 1749-57.
185. Dunn OJ. Multiple Comparisons among Means. *J Am Stat Assoc.* 1961; **56**(293): 52-&.
186. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension.* 2011; **57**(6): 1069-75.
187. Desai N, Madhavankutty Saraswathy V, Hunter K, McFadden C. Prevalence of true therapeutic inertia in blood pressure control in an academic chronic kidney disease clinic. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; **15**(6): 375-9.
188. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Carratala-Munuera C, Marquez-Contreras E, Durazo-Arvizu R, Cooper R, et al. Clinical inertia in poorly controlled elderly hypertensive patients: a cross-sectional study in Spanish physicians to ascertain reasons for not intensifying treatment. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013; **13**(3): 213-9.
189. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement

from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; **51**(6): 1403-19.

190. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011; **57**(6): 1076-80.

191. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; **57**(5): 898-902.

192. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011; **124**(9): 1046-58.

193. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009; **27**(7): 1360-9.

194. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; **363**(9426): 2022-31.

195. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011; **29**(10): 2004-13.

196. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001; **19**(11): 2063-70.

197. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens*. 2005; **18**(12 Pt 1): 1534-40.
198. Knight EL, Bohn RL, Wang PS, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*. 2001; **38**(4): 809-14.
199. de La Sierra A, Larrousse M, Oliveras A, Armario P, Hernandez-Del Rey R, Poch E, et al. Abnormalities of vascular function in resistant hypertension. *Blood Press*. 2012; **21**(2): 104-9.
200. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension*. 2000; **36**(3): 312-8.
201. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, Dimitriadis K, Taxiarchou E, Chatzis D, et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. *J Hypertens*. 2009; **27**(4): 744-52.
202. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008; **168**(21): 2340-6.
203. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009; **169**(9): 874-80.